



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

HIPERTIROIDISMO FELINO

MARIA JOÃO DA COSTA SOARES

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Professor Doutor Fernando Ribeiro Afonso
Professora Doutora Maria Teresa Villa de Brito
Professor Doutor José Paulo Sales Luís
Dr^a. Joana Vidal Pontes

ORIENTADOR

Dr^a. Joana Vidal Pontes

CO-ORIENTADOR

Doutor José Paulo Sales Luís

2009

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

HIPERTIROIDISMO FELINO

MARIA JOÃO DA COSTA SOARES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Professor Doutor Fernando Ribeiro Afonso
Professora Doutora Maria Teresa Villa de Brito
Professor Doutor José Paulo Sales Luís
Dr^a. Joana Vidal Pontes

ORIENTADOR

Dr^a. Joana Vidal Pontes

CO-ORIENTADOR

Doutor José Paulo Sales Luís

2009

LISBOA

AGRADECIMENTOS

A Vida está cheia de etapas, de caminhos, de finalizações e começos. Algumas são mais fáceis, outras mais difíceis. Normalmente são sempre enriquecedoras. Desde Outubro de 2007 que iniciei esta que seria a minha última etapa como estudante e, ao mesmo tempo, o começo para uma fase seguinte, como Médica-Veterinária. E quando finalmente escrevo esta página e olho para trás, um turbilhão de emoções vem à superfície e não consigo deixar de pensar que todo o caminho que percorri, o meu estágio, tanto em França como em Portugal e este trabalho, são o resultado da ajuda, do carinho, da dedicação e amizade de tantas e tantas pessoas, que me ajudaram naquela que foi talvez a etapa mais difícil da minha vida. Por isso, as palavras faltam para exprimir o quão grata sou, o Obrigado parece pequeno e estas linhas muito simples para alcançar tudo o que gostava de dizer.

Mas como apesar de pequeno é o que mais se aproxima do que sinto, quero deixar o meu sincero Muito Obrigado a todos os que de alguma forma me ajudaram, quer a nível profissional como emocional, tornando este caminho, mais leve, mais partilhado, mais enriquecido, Obrigado!

Por ter aceite ser o meu co-orientador de estágio, pela ajuda, compreensão, dedicação, disponibilidade e sabedoria, o meu Obrigado ao Professor Doutor José Sales Luís.

Pela disponibilidade, preocupação e ajuda, quero agradecer à Professora Doutora Teresa Vila de Brito.

Ao Professor Doutor António Ferreira, pela possibilidade em estagiar no Hospital Escolar da FMV e a todo o corpo clínico do Hospital, aos auxiliares, às recepcionistas, e estagiários agradeço a Humanidade, Profissionalismo, Qualidade e Apoio que pude ter como exemplo no exercício da actividade e que senti sempre para comigo. Em especial, quero agradecer à Dr.^a Joana Pontes, minha orientadora, com quem tive o privilégio de aprender. Pela pessoa íntegra, dedicada, sabedora, disponível e amiga, o meu Muito Obrigado!

Agradeço ainda ao grupo de Internos 07/08 da ENVA, aos Assistentes, Residentes e Professores que trabalham no Hospital Escolar da ENVA.

A todos os ERASMUS da ENVA 2007/2008, principalmente à Nikola, Nuria, Itxaso, Larraitz, Pedro, Jorge, Leticia e Isa. Porque me ajudaram sem quase me conhecer, porque foram essenciais enquanto estive fora, Obrigado! Ao Tiago, com quem partilhei esta aventura, a quem sou profundamente grata, por tudo!

Porque me ajudaram a esclarecer algumas dúvidas durante a realização deste trabalho e pela amizade e carinho, agradeço à Joana Figueiredo, Carina, Stéfanie Pereira e David. Pelas correcções das traduções, pela amizade, paciência, alegria e carinho, Obrigado à Camille e ao António, Sónia Pisco e Cláudia Luís.

Agradeço ainda ao SOSvet, pela disponibilidade e apoio prestado, em especial ao Dr. Pedro Parreira e à minha Amiga Verónica Azevedo.

Porque caminharam sempre comigo, pela esperança depositada e amizade sem fim, pela alegria e por serem as maravilhosas pessoas que são, o meu Obrigado para a Ana Margarida, a Andreia, a Ângela, a Cláudia, o Gonçalo, a Filipa, a Joana, a Maria Inês, a Mónica, o Pedro Nabais, Stefanie Soares, a Susana e a Verónica.

Por todo o carinho que sempre recebi de todo o Campo de Flores, da Família Almeida, em particular do João Rafael, da Cristina e da Rosarinho, o meu Obrigado.

Não podia deixar de agradecer a todas as pessoas que permitiram que continuasse e pudesse finalmente terminar esta etapa, tanto no Hospital d'Instruction des Armees Percy, como no Hospital Egas Moniz e finalmente no IPO, com um agradecimento especial à Dr.^a Albertina Nunes, à Dr.^a Cristina, ao Dr. Nuno Alegria e à Dr.^a Sandra, do SaluzQuantum.

A toda a minha família, sobretudo a que vive em Paris e que foi essencial durante a minha estadia, o meu Obrigado. À minha prima e amiga Patrícia, não existem palavras que quantifiquem tudo o que fez por mim e o que tornou possível, Obrigado!

Obrigado, por fim, aos meus pais, por quem nutro uma admiração sem fim. Porque são as melhores pessoas que conheço, porque são o meu exemplo a seguir. Ao meu irmão, porque tem um coração maior que o mundo e finalmente, ao Joel, pelo papel que sempre teve na minha Vida e no meu coração, Muito obrigado.

RESUMO

HIPERTIROIDISMO FELINO

O Hipertiroidismo Felino é uma endocrinopatia multissistêmica que afecta a população geriátrica e que apresenta uma distribuição mundial, mas com menor prevalência nos países mediterrânicos. Ela é provocada por uma produção excessiva de hormonas tiroideias pela glândula tiróide, que vão originar uma panóplia de sinais e sintomas, por vezes inespecíficos e que podem estar relacionados com outras doenças. O seu diagnóstico é realizado com base nas concentrações elevadas de tiroxina (T_4) ou através de cintigrafia, exame de eleição para avaliar a função da tiróide. Já para um diagnóstico etiológico, a análise histopatológica do tecido é imprescindível, quer por biopsia ecoguiada, quer durante a intervenção cirúrgica, na tiroidectomia.

Para além do diagnóstico, também o tratamento pode representar um desafio, sendo necessário ajustar a terapêutica a cada caso individual, com especial atenção às repercussões renais que podem existir. Assim, existem três modalidades de tratamento principais: o maneio médico, a tiroidectomia e a iodoterapia, todos eles exigindo uma maior ou menor monitorização do animal ao longo da sua vida. O prognóstico desta patologia é favorável, quando medicada e controlada.

No trabalho apresentado, são revistos quatro casos clínicos, onde o maneio médico foi o tratamento instituído. Apesar de terem apresentações e evoluções diferentes, o factor principal para a suspeita da endocrinopatia foi sempre a tiróide palpável. Nesta revisão, foi ainda posto em relevo o papel do Proprietário no sucesso da terapêutica e o seu prognóstico reservado quando esta não é instituída.

Palavras-chave: Hipertiroidismo; tiróide; tiroxina; Felino

ABSTRACT

FELINE HYPERTHYROIDISM

Feline Hyperthyroidism is a multisystemic endocrinopathy that affects the geriatric population and presents a worldwide distribution, with a reduced presence in Mediterranean countries. It's caused by an excessive segregation of thyroidal hormones by the thyroid gland, originating a multitude of signs and symptoms, which sometimes are not specific and can be related with other diseases. The diagnosis is based in high concentration of thyroxine (T_4) or using scintigraphy, the standard exam to test the thyroid. For an etiologic diagnosis, a histopathology analysis of the tissue is mandatory, either by biopsy ultrasound-guided, or during the surgical procedure, the thyroidectomy.

After the diagnosis, the treatment itself can present a challenge, since the therapy has to be adjusted to each individual case, with a special attention to the renal complications that might arise. Therefore, there are three main types of treatment: the medical management, the thyroidectomy and the radioactive iodine therapy, all of them requiring different levels of monitoring of the animal status. When medicated and controlled, the prognosis for this pathology is favorable.

In this work, four clinical cases are reviewed, where the medical management was used. Although they presented different clinical presentation and progress, the main fact that pointed to the endocrinopathy was always the palpable goiter. A special attention was given to the role of the Owner in the outcome of the therapy, and the fact that the prognosis is reserved when a treatment is not employed.

Keywords: Hyperthyroidism; thyroid; thyroxine; Feline

RÉSUMÉ

L'HYPERTHYRODIE FELIN

L'Hyperthyrodie Félin est une endocrinopathie multissystémique qui affecte la population gériatrique et qui est présente dans le monde entier, mais avec une prévalence mineure dans les pays méditerranéens. Elle est due à la production excessive d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde, hormones qui vont causer une panoplie de signes et de symptômes, parfois non-spécifiques et qui peuvent avoir un rapport avec d'autres maladies. Le diagnostic de l'hyperthyrodie est établi à partir des concentrations élevées de thyroxine (T_4) ou à partir de la scintigraphie, examen d'élection pour évaluer la fonction de la thyroïde. Pour le diagnostic étiologique, l'analyse histopatologique est obligatoire, soit par la biopsie echo-guidée, soit pendant l'intervention chirurgicale, la thyroïdectomie.

En plus du diagnostic, le traitement peut aussi représenter un défi, car il faut ajuster la thérapeutique à chaque individu, en accordant une attention particulière aux répercussions qui peuvent surgir au niveau rénal. Ainsi, il existe trois modalités de traitements principaux: le traitement médical, la thyroïdectomie et le traitement par irradiation qui exigent tous une plus ou moins surveillance de l'animal pendant toute sa vie. Le pronostic de la pathologie est favorable quand elle est médicamentée et contrôlée.

Dans ce travail sont présentés quatre cas cliniques, où le traitement médical a été le traitement prescrit. Bien que les quatre cas présentent des symptômes et évolutions différents, le facteur principal pour la présomption de l'endocrinopathie a été la thyroïdie palpable. Dans cette étude a encore été mis en valeur le rôle du maître pour le succès de la thérapie et son pronostic réservé lorsqu'elle n'est pas instituée.

Mots des clés: Hyperthyroïdisme; thyroïde; thyroxine; Feline.

ÍNDICE GERAL

| | |
|--|-------------|
| AGRADECIMENTOS | i |
| RESUMO | iii |
| ABSTRACT | v |
| RESUME | vii |
| ÍNDICE GERAL | ix |
| ÍNDICE DE FIGURAS | xii |
| ÍNDICE DE TABELAS | xiii |
| ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS | xiii |
| O ESTÁGIO CURRICULAR | xvii |

HIPERTIROIDISMO FELINO

| | |
|---|-----------|
| I. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1. Tiróide e Hipertiroidismo | 1 |
| 1.2. Hipertiroidismo Felino: Uma nova doença dos gatos? | 1 |
| II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE O HIPERTIROIDISMO FELINO | 3 |
| 1. Fisiologia: A tiróide e as hormonas tiroideias | 3 |
| 1.1. Síntese das hormonas tiroideias | 3 |
| 1.2. Regulação da glândula tiróide | 5 |
| 1.3. As hormonas tiroideias (T3 e T4) | 5 |
| 1.3.1. A estrutura das hormonas tiroideias | 5 |
| 1.3.2. Transporte das hormonas | 6 |
| 1.3.3. Acção das hormonas | 7 |
| 1.3.4. Metabolismo das hormonas tiroideias | 7 |
| 2. Etiopatogénese | 8 |
| 2.1. Caracterização anatomohistopatológica | 8 |
| 2.1.1. Hiperplasia e Tumores benignos da tiróide | 8 |
| 2.1.1.1. Hiperplasia funcional | 9 |
| 2.1.1.2. Neoplasias benignas da tiróide | 10 |
| 2.1.2. Tumores malignos | 11 |
| 2.2. Factores de risco | 12 |
| 2.2.1. Factores de risco epidemiológico | 14 |
| 2.2.1.1. Factores genéticos ou hereditários | 14 |
| 2.2.1.2. Factores ambientais | 15 |
| 2.2.1.3. Factores nutricionais | 16 |
| 2.2.2. Auto-imunidade da tiróide | 18 |
| 2.2.3. Adenoma Tóxico | 19 |
| 2.2.4. Oncogenes | 20 |
| 3. Sinais e sintomas | 21 |
| 3.1. Sintomas descritos pelos donos (Anamnese) | 21 |
| 3.1.1. Perda de peso e polifagia | 22 |
| 3.1.2. Polidipsia e poliúria | 23 |
| 3.1.3. Hiperactividade, agressividade, tremores e nervosismo | 23 |
| 3.1.4. Fraqueza e letargia | 24 |
| 3.1.5. Intolerância ao calor e ao stress | 24 |
| 3.1.6. Alterações dermatológicas | 25 |
| 3.1.7. Taquipneia e stress respiratório | 26 |
| 3.1.8. Sinais gastrointestinais | 26 |
| 3.1.9. Diminuição do apetite (Hipertiroidismo Apático) | 27 |
| 3.2. Exame Físico | 28 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2.1. Sinais cardiovasculares | 28 |
| 3.2.2. Lesões oftalmológicas | 29 |
| 3.2.3. Tiróide palpável (Bócio) | 30 |
| 3.2.4. Desidratação, caquexia e fraqueza | 33 |
| 3.2.5. Rins pequenos | 33 |
| 3.2.6. Ventroflexão da cabeça (deficiência em tiamina ou potássio) | 33 |
| 3.3. <i>Thyroid storm</i> | 34 |
| 3.4. Carcinoma da tiróide | 34 |
| 4. Diagnóstico | 35 |
| 4.1. Hemograma, bioquímicas sanguíneas e urianálise | 36 |
| 4.1.1. Hemograma | 36 |
| 4.1.2. Bioquímicas sanguíneas | 37 |
| 4.1.2.1. Parâmetros de coagulação | 37 |
| 4.1.2.2. Enzimas hepáticas | 38 |
| 4.1.2.3. Creatinina e urémia e taxa de filtração glomerular | 38 |
| 4.1.2.4. Marcadores do metabolismo ósseo | 40 |
| 4.1.2.5. Fósforo, cálcio e paratormona | 40 |
| 4.1.2.6. Magnésio | 41 |
| 4.1.2.7. Ionograma (sódio e potássio e cloro) | 42 |
| 4.1.2.8. Glicemia | 42 |
| 4.1.2.9. Fructosamina | 43 |
| 4.1.2.10. Troponina I | 44 |
| 4.1.2.11. Cobalamina e folatos | 44 |
| 4.1.2.12. Colesterol | 44 |
| 4.1.2.13. Factor de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) | 44 |
| 4.1.3. Cortisol | 45 |
| 4.1.4. Urinálise | 45 |
| 4.2. Testes de diagnóstico da tiróide | 46 |
| 4.2.1. Concentrações das hormonas da tiróide em circulação | 46 |
| 4.2.1.1. Concentrações de TSH circulante | 47 |
| 4.2.1.2. Concentrações basais das hormonas da tiróide | 47 |
| 4.2.1.3. Concentrações livres da tiroxina | 50 |
| 4.2.2. Testes de função dinâmica | 52 |
| 4.2.2.1. Teste de resposta à TSH | 53 |
| 4.2.2.2. Teste de resposta à TRH | 53 |
| 4.2.2.3. Teste de supressão da triiodotironina | 54 |
| 4.3. Pressão arterial e exame com o oftalmoscópio | 55 |
| 4.4. Electrocardiograma (ECG) | 57 |
| 4.5. Imagiologia | 57 |
| 4.5.1. Radiologia | 57 |
| 4.5.1.1. Densidade mineral óssea (DMO) | 58 |
| 4.5.2. Ecocardiografia | 58 |
| 4.5.3. Cintigrafia | 60 |
| 4.5.3.1. Introdução | 60 |
| 4.5.3.2. Radioisótopos e protocolo | 61 |
| 4.5.3.2.1. Radioisótopos | 61 |
| 4.5.3.2.2. Protocolos | 62 |
| 4.5.3.3. Interpretação | 64 |
| 4.5.3.3.1. Tiróide normal | 64 |
| 4.5.3.3.2. Tiróide hiperfuncional | 65 |
| 4.5.3.4. Interações medicamentosas | 68 |
| 4.5.4. Ultrasonografia cervical | 68 |
| 4.6. Biópsia da tiróide | 69 |
| 4.7. Diagnóstico farmacológico | 70 |

| | |
|---|------------|
| 5. Hipertiroidismo e Doenças concomitantes | 70 |
| 5.1. Hipertiroidismo e Função Renal | 70 |
| 5.2. Hipertiroidismo e Função Cardiovascular | 71 |
| 6. Tratamento | 72 |
| 6.1. Maneio Médico | 73 |
| 6.1.1. Fármacos Antitiroídeos | 75 |
| 6.1.1.1. Propiltiouracilo e Benziltiouracilo | 76 |
| 6.1.1.2. Carbimazol e Metimazol | 76 |
| 6.1.1.2.1. Indicações | 76 |
| 6.1.1.2.2. Carbimazol | 76 |
| 6.1.1.2.3. Metimazol | 77 |
| 6.1.1.2.4. Protocolos | 77 |
| 6.1.1.2.5. Via de administração | 80 |
| 6.1.1.2.6. Monitorização | 81 |
| 6.1.1.2.7. Desvantagens | 82 |
| 6.1.1.2.8. Vantagens | 85 |
| 6.1.2. Outros tratamentos médicos | 85 |
| 6.1.2.1. Bloqueadores α -adrenérgicos | 85 |
| 6.1.2.2. <i>Stable iodine</i> | 86 |
| 6.1.2.3. Agentes colecistográficos | 87 |
| 6.1.2.4. Glucocorticóides | 88 |
| 6.1.2.5. Tiamina | 88 |
| 6.2. Maneio Cirúrgico: Tireoidectomia | 89 |
| 6.2.1. Considerações anatómicas | 89 |
| 6.2.2. Estabilização pré-operatória e preparação do animal | 90 |
| 6.2.3. Anestesia | 91 |
| 6.2.4. Técnica operatória | 92 |
| 6.2.4.1. Tireoidectomia unilateral <i>versus</i> bilateral | 93 |
| 6.2.4.2. Técnica intracapsular <i>versus</i> extracapsular | 93 |
| 6.2.4.3. Tireoidectomia estagiada e auto-transplante da glândula paratiroideia | 96 |
| 6.2.5. Complicações pós-operatórias | 96 |
| 6.2.6. Medicação pós-operatória e monitorização | 98 |
| 6.3. Iodoterapia | 99 |
| 6.4. Outras terapias | 99 |
| 6.5. Escolha da terapia | 100 |
| 6.5.1. Tratamento do Hipertiroidismo em animais com IRC | 103 |
| 7. Prognóstico | 103 |
| III. ESTUDO RETROSPECTIVO DE QUATRO CASOS CLÍNICOS | 105 |
| 1. Apresentação dos casos clínicos | 105 |
| 1.1. Caso clínico 1: Tequila | 105 |
| 1.2. Caso clínico 2: Mozart | 107 |
| 1.3. Caso clínico 3: Maya | 108 |
| 1.4. Caso clínico 4: Pepe | 109 |
| 2. Discussão dos casos clínicos | 111 |
| 3. Conclusão | 120 |
| IV. BIBLIOGRAFIA | 123 |
| V. ANEXOS | 133 |
| Anexo 1: Plano de rotações semanais no estágio no Hospital Escolar da ENVA. | 133 |
| Anexo 2: Apresentação de um caso clínico durante o estágio curricular no Hospital Escolar do ENVA. | 135 |
| Anexo 3: Número de horas referentes ao estágio no Hospital Escolar da ENVA e ao | |

| | |
|---|-----|
| estágio curricular no Hospital Escolar da FMV. | 143 |
| Anexo 4: Componentes bociogénicos e o Hipertiroidismo Felino. | 145 |
| Anexo 5: Monitorização pós-operatória, com especial ênfase para a monitorização do cálcio, o hipotiroidismo e a recorrência do Hipertiroidismo. | 147 |
| Anexo 6: Protocolo da terapia com iodo radioactivo: Radioisótopos, Doses, Via de administração e Monitorização. | 151 |
| Anexo 7: Desvantagens e Vantagens da Iodoterapia. | 157 |
| Anexo 8 : Caso clínico 1: Tequila. Exames Complementares de Diagnóstico. | 161 |
| Anexo 9 : Caso clínico 2: Mozart. Exames Complementares de Diagnóstico. | 163 |
| Anexo 10 : Caso clínico 4: Pepe. Exames Complementares de Diagnóstico. | 165 |

INDICE DE FIGURAS

| | |
|---|-----|
| Figura 1: Síntese das hormonas tiroideias. | 4 |
| Figura 2: Estrutura química das hormonas tiroideias e dos seus metabolitos. | 6 |
| Figura 3: Corte histológico da tiróide (400x). | 10 |
| Figura 4: Corte histológico de um carcinoma da tiróide. | 11 |
| Figura 5: Gato com Hipertiroidismo e alopecia ventral por lambedura excessiva. | 25 |
| Figura 6: Alterações oftalmológicas secundárias a hipertensão arterial. | 30 |
| Figura 7: Gato com massa cervical. | 31 |
| Figura 8: Gato com Hipertiroidismo e extrema caquexia e ventroflexão do pescoço. ... | 33 |
| Figura 9: Algoritmo do diagnóstico do hipertiroidismo nos gatos. | 51 |
| Figura 10: Radiografia típica de gato hipertiroideu (à esquerda) e de cardiomegalia com derrame pleural (à direita). | 58 |
| Figura 11: Cardiomiopatia Hipertrofica. | 59 |
| Figura 12: Cardiomiopatia Dilatada num gato. | 59 |
| Figura 13: Imagens ventrais obtidas de cinco gatos com valores de T_4 normais, 20 minutos após a injeção de pertecnetato. | 65 |
| Figura 14: Imagens ventrais obtidas de cinco gatos com valores de T_4 aumentados, 20 minutos após a injeção de pertecnetato. | 66 |
| Figura 15: Imagens de quatro gatos com carcinoma da tiróide. | 67 |
| Figura 16: Glândula tiróide e estruturas adjacentes. | 89 |
| Figura 17: Aumento assimétrico da tiróide, no lobo direito. | 93 |
| Figura 18: Técnica intracapsular clássica. | 94 |
| Figura 19: Técnica extracapsular modificada. | 95 |
| Figura 20: Algoritmo para tratamento de gatos hipertiroideus, enfatizando os efeitos negativos que poderão advir para a função renal. | 102 |
| Figura 21: “Maya” durante a consulta. Note-se tiróide aumentada. | 108 |
| Figura 22: “Pepe” durante o internamento no Hospital Veterinário SOSVET. | 109 |
| Figura 23: Radiografia do “Pepe”. | 110 |
| Figura 24: Ecocardiografia do “Pepe”. | 110 |
| Anexos: | |
| Figura 25: Histocitoma. | 143 |
| Figura 26: Histocitoma. | 143 |
| Figura 27: Podermatite juvenil. | 144 |
| Figura 28: Mielografia. | 144 |
| Figura 29: Piómetra. | 144 |
| Figura 30: Laparotomia exploratória com enterotomia para remoção de corpo estranho. | 144 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|--|-----|
| Tabela 1: Sintomas observados pelos donos de gatos com Hipertiroidismo. | 22 |
| Tabela 2: Sinais no Exame Físico associados ao Hipertiroidismo nos gatos. | 28 |
| Tabela 3: Diagnósticos diferenciais para Hipertiroidismo. | 35 |
| Tabela 4: Anomalias laboratoriais encontradas em gatos hipertiroideus. | 36 |
| Tabela 5: Protocolos comuns de testes de função dinâmica utilizados em gatos. | 52 |
| Tabela 6: Radioisótopos utilizados na cintigrafia da tireóide. | 61 |
| Tabela 7: Vantagens e desvantagens nos diferentes tratamentos do Hipertiroidismo. . | 73 |
| Tabela 8: Fármacos utilizados no manejo médico do Hipertiroidismo. | 74 |
| Tabela 9: Identificação de alguns factores de predisposição para o Hipertiroidismo (idade; alimentação; raça e sexo) nos casos clínicos. | 111 |
| Tabela 10: Sinais e sintomas apresentados pelos quatro casos clínicos. | 112 |
| Tabela 11: Alterações do hemograma nos quatro casos clínicos. | 115 |
| Tabela 12: Alterações das bioquímicas sanguíneas nos quatro casos clínicos. | 116 |
| Anexos: | |
| Tabela 13: Número de horas de estágio no Hospital Escolar da ENVA. | 143 |
| Tabela 14: Número de horas de estágio no Hospital Escolar da FMV. | 143 |
| Tabela 15: Protocolo utilizado para a determinação da dose de ¹³¹ I. | 153 |
| Tabela 16: Hemograma. | 161 |
| Tabela 17: Doseamento de T ₄ | 161 |
| Tabela 18: Bioquímicas sanguíneas. | 162 |
| Tabela 19: Medição da pressão arterial com método ultrassónico Doppler. | 162 |
| Tabela 20: Hemograma. | 163 |
| Tabela 21: Doseamento de T ₄ | 163 |
| Tabela 22: Bioquímicas sanguíneas. | 164 |
| Tabela 23: Medição da pressão arterial com método ultrassónico Doppler. | 164 |
| Tabela 24: Hemograma. | 165 |
| Tabela 25: Doseamento de T ₄ | 165 |
| Tabela 26: Bioquímicas sanguíneas. | 166 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

| |
|---|
| % : Percentagem |
| °C: Graus Celsius |
| µg: Micrograma |
| nmol: Nanomol |
| pmol: picomol |
| ^{99m} TcO ₄ : Pertecnetato radioactivo |
| Ac: Anticorpos |
| ADH: Hormona anti-diurética ou vasopressina (<i>Antidiuretic hormone</i>) |
| AE: Aurícula Esquerda |
| Ag: Antígeno |
| ALT: Alaninaaminotransferase |
| ANAs: Anticorpos anti-nucleares |
| AST: Aspartato aminotransferase |
| ATP: Adenosina Trifosfato |
| BADGE: Diglicidil éter de bisfenol A |
| BFDGE: Diglicidil éter de bisfenol F |
| BID: duas vezes por dia |
| BPA: Bisfenol A |
| bpm: batimentos por minuto |
| BUN: Ureia (<i>Blood Urea Nitrogen</i>) |
| C.: Consulta |
| Cap.: Capítulo |

Ca: Cálcio
Ca²⁺ ATPase: Bombas de Cálcio
cAMP: Adenosina Cíclica Monofosfato
CEIA: Quimioluminiscência (*Chemiluminescent enzyme immunoassay*)
CHM: Hemoglobina Corpuscular Média
CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
CK: Creatinaquinase (*creatine kinase*)
cm: centímetro
CMD: Cardiomiopatia Dilatada
CMH: Cardiomiopatia Hipertrófica
CO₂: Dióxido de carbono
CTX: Porção carboxiterminal do procologéneo I
CTZ : Quimiorreceptores do centro do vômito (*Chemoreceptor trigger zone*)
DC: Débito cardíaco
DIT: 3,5 diiodotirosina
dl: Decilitro
DMO: Densidade Mineral Óssea
DNA : Ácido Desoxirribonucleico (*Deoxyribonucleic acid*)
DU: Densidade urinária
E.: Especialidade
E.C.: Europeu Comum
ECG: Electrocardiograma
EDTA: Ácido edético ou etilenodiamina tetra-acetato (*Ethylenediaminetetraacetic acid*)
ELISA: Ensaio Imunoenzimático indirecto (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*)
ENVA : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
EUA: Estados Unidos da América
EV: Via endovenosa
FAS: Fosfatase Alcalina
FeLV: Virus da Leucemia Felina
Fig.: Figura
FIV: Vírus da Imunodeficiência Felina
FMV: Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa
GGT: Gama-glutamyltransferase
GH: Hormona do crescimento
GI: Gastrointestinal
GM: Geiger-Mueller
GP : Glicoproteína
GTP: Guanosinatrifosfato
h: Horas
HPLC: Cromatografia líquida de alto desempenho
I: Iodo
IBD: Inflamação Crónica Intestinal (*Inflammatory Bowel Disease*)
ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva
ICTP: Telopectídeo carboxiterminal do colagénio tipo I
IECA: Inibidores da Enzima conversora da Angiotensina
IGF-I: Factor de crescimento semelhante à insulina I
IM: Intramuscular
IR: Insuficiência Renal
IRC: Insuficiência Renal Crónica
ITU: Infecção do Tracto Urinário
Kev: Kilo électron-volt
kg: Quilograma
l: Litro
LDH: Lactase desidrogenase
LEAP: *Low-Energy-All-Purpose parallel hole collimator*
LT4: Concentração sérica da T₄ Livre

mBq: miliBequerel
mCi: miliCurie
MCV: Macrocitose
MED: Diálise de equilíbrio modificado (*Modified equilibrium dialysis*)
MG: Medicina Geral
MIT: Monoiodotirosina
Mg: Magnésio
mg: Miligrama
MHZ: Megahertz
mm: milímetros
mm³: milímetros cúbicos
mmHg: Milímetros de mercúrio
ml: milímetro
mR: miliroentgen
n.: Número
O₂: Oxigênio
P: Fósforo
PAAF: Punção aspirativa por Agulha Fina
PD: Polidipsia
PEI: Terapia com Etanol Percutâneo (*Percutaneous Ethanol Injection*)
PF: Polifagia
PG: Proteínas G
PGi: Proteínas G inibitórias
PGs: Proteínas G estimulantes
PICP: Peptído carboxiterminal do procolagénio tipo I
PIVKA: *Protein induced by Vitamin K absence or antagonism*
PLO: *Pluronic lecithin organogel*
PO: *per os*
PTH: Paratormona
PTU: Propiltiouracilo
PU: Poliúria
p.v.: Peso vivo
RBP: Proteína transportadora do retinol (*Retinol Binding Protein*)
Rc/c: Ratio creatinina cortisol
rhTSH: Hormona tiróide estimulante recombinante humana
RIA: Radioimunoensaio
RM: Ressonância Magnética
Rt:s: Ratio de absorção na tiróide e nas glândulas salivares
Rt:t: Ratio entre os dois lobos da tiróide
Ru/c: Ratio ureia creatinina
rT₃: T₃ reversa
SAM: Movimento sistólico anterior (*Systolic Anterior Motion*)
SC: Subcutâneo
Se: Selênio
SED: Diálise de equilíbrio padrão (*Standard equilibrium dialysis*)
seg.: seguinte
SID: uma vez por dia
SNC: Sistema Nervoso Central
SNS: Sistema Nervoso Simpático
SPV: Saúde Pública Veterinária
SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona
T₃: Triiodotironina
T₄: Tetriodotironina ou tiroxina
TC: Tomografia Computorizada
TE: *Tissue-equivalent*
TFG: Taxa de filtração glomerular

TG: Tiroglobulina
TGI: Tracto Gastrointestinal
TGIs: Imunoglobulinas estimulantes do crescimento da tiróide
TIC: Concentrações de troponina I cardíacas
TID: três vezes por dia
TRH: Hormona libertadora da tirotropina
TSH: Tirotropina ou tirotrofina ou hormona tiróide estimulante
TSHR: Receptor da TSH
TSIs: Imunoglobulinas tiróide-estimulantes
TT₃: Concentração sérica de T₃ Total
TT₄: Concentração sérica de T₄ Total
U-DPD: Deoxipiridinolina
UI: Unidades Internacionais
VE: Ventrículo Esquerdo
VGM: Volume Corpuscular Médio

O ESTÁGIO CURRICULAR

No âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, a aluna realizou um estágio curricular, através do Programa Erasmus, durante 4 meses, no Hospital Escolar da École Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA), em França. Para além deste, realizou ainda um estágio em Portugal, no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa (FMV), com cerca de seis semanas, sob a orientação do Professor Doutor José Paulo Sales Luís e co-orientação da Dra. Joana Pontes.

Na ENVA, o curso está estruturado de forma diferente da FMV, permitindo assim o contacto com uma realidade díspar da nossa: após um ou dois anos numa escola de preparação, os alunos candidatam-se à École e se forem admitidos têm 5 anos de curso, sendo o último designado como ano de aprofundamento, onde o aluno estagia numa área à sua escolha, paralelamente ao que acontece no nosso 6º ano. A aluna foi colocada numa posição intermédia, entre o último e o penúltimo ano e foi-lhe entregue um plano de actividades, com rotações semanais pelos diferentes departamentos do Hospital Escolar (Anexo 1).

O Hospital Escolar da ENVA divide-se em quatro grandes áreas: Medicina, Cirurgia, Reprodução e Urgências, aparecendo a Saúde Pública Veterinária (SPV) e a Parasitologia como áreas separadas destas quatro. Dentro destas, ainda existem divisões em diferentes departamentos.

Em Medicina existem rotações semanais de Internamento, Imagiologia, Consultas de Medicina Geral e Consultas de Especialidade.

No Internamento, os alunos são divididos em grupos de dois a três, que ficam responsáveis por quatro a cinco casos clínicos, ou seja, estão responsáveis pela administração de toda a medicação prescrita, observação e registo dos parâmetros vitais, transporte, observação e/ou realização de exames complementares pedidos pelo Veterinário Assistente, pela alimentação, higiene, passeios e bem-estar do animal. De forma a existir uma supervisão de todas estas actividades são efectuadas reuniões com o Veterinário Assistente ou com o Interno, normalmente duas vezes por dia, onde o caso e a sua evolução são discutidos e onde se fazem ajustes, se necessário, ao plano de tratamento e de monitorização ou são pedidos outros ou mais exames complementares. Existe ainda, duas vezes por semana, uma reunião com o Professor responsável, onde todos os casos clínicos do Internamento são apresentados e discutidos, e onde estão presentes todos os alunos pertencentes àquela rotação, bem como os Veterinários Assistentes e os Internos. No final de cada semana, cada grupo deve proceder à realização de um pequeno trabalho sobre um dos casos clínicos observados, que depois é apresentado ao resto dos estudantes, Veterinários e Professores (Anexo 2).

Na Imagiologia, o serviço inicia-se com a visualização de todas as películas radiográficas que foram obtidas no dia anterior, que são relatadas e corrigidas (se necessário) pelo Professor, uma vez que os relatórios são primeiramente efectuados pelos Internos ou Assistentes. Depois disto, o serviço abre e os alunos recebem os pedidos efectuados pelos outros departamentos. Durante toda a manhã, eles são responsáveis por todo o processo de realização de radiografias, desde a escolha do chassis e das constantes utilizadas ao posicionamento do animal. Como foi referido, essas mesmas radiografias são posteriormente analisadas por um Interno ou Assistente e depois validadas pelo Professor. As ecografias abdominais são normalmente realizadas durante a tarde, bem como os exames mais morosos ou complicados, como fluoroscopias ou mielografias onde os alunos têm um papel observador ou como ajudantes no controlo da anestesia. Apesar da escola oferecer serviços como a Tomografia Computadorizada (TC) ou a Ressonância Magnética (RM), os alunos não têm acesso a estes departamentos.

Tanto as consultas de Medicina Geral (que têm lugar apenas durante a manhã) como as Consultas de Especialidade (que são sujeitas a marcação e ocorrem tanto de manhã como de tarde) funcionam de forma semelhante: os alunos fazem uma primeira abordagem, onde iniciam a História Pregressa e realizam o exame físico do animal e, se necessário, fazem ainda algum exame mais específico (como por exemplo exame neurológico). Posteriormente, devem elaborar uma lista de problemas e de diagnósticos diferenciais, bem como, quais os exames complementares mais indicados, se houver necessidade. Toda a história e exame físico são em seguida apresentadas ao Veterinário, que refaz o exame físico e completa a História Pregressa ao que se segue a discussão do caso com os alunos, sendo expostos os diferentes diagnósticos diferenciais e exames complementares a realizar, bem como a terapêutica a instituir, quando necessária. Todo este processo faz com que as consultas demorem, normalmente, mais tempo do que é habitual na prática da clínica veterinária. No Hospital Escolar, são realizadas consultas de várias especialidades, como Nutrição, Comportamento Animal, Oncologia, Cardiologia (onde são realizados os Ecocardiogramas), Uro-Nefrologia, Endocrinologia, Geriatria, Gastreenterologia, Oftalmologia, Pneumologia e Neurologia. Contam ainda como especialidades a Neurocirurgia ou a Pediatria, que são colocadas separadamente pelo facto de serem muito pontuais e porque a estudante nunca teve oportunidade de as acompanhar.

A área de Cirurgia divide-se em Internamento, Bloco Cirúrgico e Consultas de Cirurgia. O Internamento tem uma organização similar ao Internamento de Medicina, bem como as consultas de cirurgia, que seguem a mesma rotina das consultas de medicina, com a diferença de que aqui são maioritariamente de Ortopedia, ou de pré ou pós-operatório. No bloco de cirurgia, os alunos e os veterinários são divididos pelas cirurgias a realizar naquele dia e pelas respectivas salas. Assim, habitualmente, os grupos são formados por um Veterinário e dois alunos, em que um assume as funções de anestesista e o outro de

ajudante de cirurgião, embora nas cirurgias mais complicadas as equipas possam ser constituídas apenas por Veterinários (Professores, Assistentes ou Internos) e os alunos, se autorizados, terem função apenas de circulante. As cirurgias consideradas mais simples (como as ovariectomias e castrações de gatos), eram realizadas por equipas de dois estudantes e tinham a supervisão de um Interno. No bloco operatório, cabe aos anestesistas toda a preparação do animal, desde a realização da tricotomia até à lavagem e desinfecção da zona, bem como a anestesia, pré-medicação, indução, intubação e em seguida a manutenção da anestesia, tal como a observação e registo dos parâmetros vitais do animal (Frequência respiratória, Frequência Cardíaca, Temperatura e Saturação de oxigénio - O₂). O aluno fica ainda responsável pelo animal até este acordar da anestesia, incluindo o seu transporte até ao Internamento. O ajudante de cirurgião, dependendo da cirurgia, tem uma participação mais ou menos activa, embora seja sua função a realização das suturas de encerramento (do tecido subcutâneo e da pele e por vezes do músculo).

As rotações de Reprodução passam pela realização de consultas durante a parte da manhã (que seguem o mesmo modelo que as restantes consultas), pela participação em Cirurgias de Reprodução, como cesarianas, ovariectomias e castrações de cães, que têm a organização descrita para o Bloco Cirúrgico. Normalmente existe, uma vez por semana, a apresentação e discussão de casos clínicos e a ocorrência de pequenos seminários sobre doenças variadas. Devido à existência de um sector mais especializado que é denominado CERCA (Centre d'Etudes en Reproduction des Carnivores de l'ENVA), há ainda observação de Ecografias (para diagnósticos e seguimento de gestação, confirmação de piómetras, observação de ovários poliquísticos, hiperplasias prostáticas, entre outros), Citologias Vaginais ou Inseminações Artificiais.

As Urgências funcionam enquanto está fechado o serviço de Medicina Geral: nos dias úteis abrem ao início da tarde (13h) e fecham ao início da manhã (9h) e estão abertas durante as 24 horas aos fins-de-semana e feriados. Todo o funcionamento das Urgências é garantido por dois a três veterinários (um ou dois internos e um assistente), que recebem a ajuda dos alunos. Assim, os telefonemas ou os donos que se deslocam até ao Hospital são recebidos pelos alunos e tal como nos restantes departamentos, são, também, eles que iniciam a consulta, seguindo os modelos já descritos para as consultas de Medicina Geral ou de Especialidade. Para além das consultas, os alunos têm ainda de se ocupar dos animais internados no Internamento das Urgências, que inclui os animais provenientes das consultas de Urgências, bem como os transferidos dos internamentos de Medicina e Cirurgia que necessitam de monitorização contínua ou de medicação durante a noite ou fins-de-semana. Eles são ainda responsáveis pela realização e/ou observação de alguns exames complementares (como realização de radiografias, algumas bioquímicas, urianálises e a determinação de alguns parâmetros do hemograma, que são obtidos no laboratório e na sala de Imagiologia que existem no Departamento das Urgências ou a observação de

ecografias) e a participação em cirurgias (como por exemplo piómetras) como anestesistas ou ajudantes de cirurgião.

O serviço de Urgências, ao contrário dos outros departamentos, não foi indicado, como obrigatório, para a realização do estágio. No entanto, sempre que os outros departamentos não tinham actividades durante a tarde (como acontecia, por vezes, em Reprodução e na Imagiologia, ou nas Consultas de Cirurgia, de Medicina Geral, de Dermatologia e nas Vacinações, que apenas decorriam durante a manhã), a estudante dividia o tempo entre as Urgências e as Consultas de Medicina de Especialidade (principalmente de Endocrinologia, por gosto pessoal). Determinados exames complementares, também não estavam inseridos em nenhuma das áreas que tinha como obrigatórias, como as endoscopias que eram marcadas e realizadas por residentes do Hospital, onde os alunos tinham apenas um papel observador e aos quais assistiu sempre que teve oportunidade.

Para terminar, resta apenas descrever o funcionamento das áreas de Saúde Pública Veterinária ou de Vacinações e de Parasitologia ou de Dermatologia, como também eram designadas. As consultas de Vacinações têm lugar três vezes por semana, durante a manhã e onde os alunos realizam toda a consulta e a anamnese, bem como a escolha de qual o melhor esquema de vacinação, e de desparasitação, para o animal em questão, ao que se segue a apresentação ao Professor, que autoriza ou não a vacinação. Em Dermatologia, as consultas seguem o modelo já indicado, com a diferença de que é dirigido ao dono um questionário dermatológico exaustivo, bem como, para além do exame físico, a realização obrigatória do exame dermatológico, antes de expor o caso ao Professor. Uma vez exposto, o caso é discutido e é traçada uma linha de acção.

O estágio realizado no Hospital Escolar da FMV esteve organizado de forma relativamente diferente, em comparação com o primeiro estágio. Aqui, os alunos estagiários realizam actividades em Medicina Interna, Cirurgia, Imagiologia e nos Internamentos.

À semelhança do que se passa no Hospital Escolar da ENVA, as consultas em Medicina Interna são compreendidas por duas fases, onde na primeira o aluno realiza a História Pregressa e o exame Físico, que numa segunda fase é completado pelo Médico Veterinário Assistente, após o qual há a elaboração dos diagnósticos diferenciais e decisão dos exames complementares a pedir ou tratamento a instituir. O Hospital Escolar da FMV realiza consultas de referência de Neurologia, Cardiologia (onde são realizadas as ecocardiografias), Oftalmologia, Reprodução, Dermatologia, Consultas de Animais Exóticos, que a aluna presenciou e ainda de Comportamento Animal. Incluído nas actividades de Medicina Interna contavam também a observação de ecografias abdominais e a preparação e administração de quimioterápicos, tal como a monitorização do animal durante a sessão de quimioterapia. Destas últimas, a aluna participou frequentemente na realização de

ecografias abdominais, normalmente realizadas pela sua orientadora, o que permitiu aumentar o gosto pessoal pela área, que não lhe era muito familiar.

No serviço de Imagiologia, os alunos efectuam todas as tarefas relativas à obtenção de uma película radiográfica, desde o posicionamento do animal, até à revelação da película e discussão da mesma. Para além disso, participam na realização de TC e na vigilância da anestesia do animal, tanto durante a obtenção das imagens através de Tomografia Computorizada, como nos exames radiográficos que exigem anestesia, como o caso da mielografia.

A secção da Cirurgia, tal como na Medicina Interna, funciona de forma semelhante àquela já descrita para o Hospital Escolar da ENVA. Assim, a aluna ajudava na preparação do animal para a cirurgia, podendo depois ser ajudante de cirurgião ou anestesista durante o período intra-operatório. No caso de ser anestesista, era sua função a monitorização do animal, ou seja, a monitorização da sua frequência cardíaca, respiratória e saturação de O₂. Por seu lado, aos ajudantes era normalmente incumbida a realização de suturas de encerramento. Os alunos estão também responsáveis pela monitorização do animal no seu pós-operatório e participam ainda nas consultas de controlo da evolução das suturas.

Por fim, o Internamento, que consistia em turnos de vinte e quatro horas, compreendia animais quer de Medicina Interna quer de Cirurgia. Aqui, os alunos eram responsáveis pela monitorização dos animais, pela sua medicação, alimentação, higiene e bem-estar.

Ao longo do estágio, a aluna participou em diversas actividades, que estão acima descritas, tendo tido a oportunidade de acompanhar casos variados, desde displasias da anca, insuficiências renais, piómetras, pseudogestações, tumores mamários, diabetes *mellitus*, epilepsia, a casos menos comuns, tais como: hiperadrenocorticism, suspeita de feocromocitoma ou ainda alguns casos de hipertiroidismo, que serão discutidos com maior pormenor posteriormente (Anexo 3).

HIPERTIROIDISMO FELINO

I. INTRODUÇÃO

1.1. Tiróide e Hipertiroidismo

A glândula tiróide foi descrita pela primeira vez com detalhe por Vesalius, no século XVI. Thomas Wharton (1614-1673) designou-a por tiróide, palavra que tem origem do Grego, *thyreos*, e que significa escudo, devido à sua aparência física (Thoinet, 1996; Feldman & Nelson, 2004).

A glândula tiróide é uma estrutura alongada que se encontra na porção proximal da traqueia, caudalmente à laringe, logo por baixo da cartilagem cricóide (Mooney & Peterson, 2004). Nos carnívoros domésticos, está dividida em dois lobos distintos, que se estendem ventralmente até aos primeiros cinco a seis anéis traqueais e, em algumas espécies, estão ligados por um istmo, facto que não acontece no gato, onde ele é inexistente ou praticamente inexistente (Thoinet, 1996 e Mooney, 2005). O tamanho da glândula está normalmente associado ao peso corporal, sendo aproximadamente 0,03% do mesmo, variando em função do conteúdo de iodo e da ração alimentar (Thoinet, 1996). Nos gatos adultos, a glândula apresenta aproximadamente 2 cm de comprimento e 0,3 cm de largura (Cunha, Pippi, Gomes & Beckmann, 2008). Cada lobo está associado a duas glândulas paratiroideias, uma externa e outra interna (Ayma, 2006).

Uma das primeiras desordens descritas na tiróide foi uma associação entre a deficiência de iodo e o aumento da glândula, também designado como bócio que, inicialmente, era suspeito de ser uma causa de cretinismo (no século XV) e que é a primeira menção ao aumento da tiróide (Feldman & Nelson, 2004).

O Hipertiroidismo, causado pelo crescimento e funcionamento autónomo das células foliculares da tiróide, foi descrito pela primeira vez nos humanos por Henry Plummer, em 1913. Este caracterizou dois tipos de Hipertiroidismo, o Bócio exoftálmico ou Doença de Graves e o Adenoma Tóxico (Feldman & Nelson, 2004).

1.2. Hipertiroidismo Felino: Uma nova doença dos gatos?

O Hipertiroidismo Felino, também designado por tireotoxicose, é uma doença multissistémica, de origem endócrina, provocada pelo excesso de produção e secreção de hormonas da tiróide activas (triiodotironina ou T_3 e Tetriodotironina ou tiroxina ou T_4) por uma glândula tiróide anormal (Money, 2005). Casos suspeitos desta doença estão descritos na literatura desde 1914 (Chabanel, 1990). Em 1927, Huquenim encontrou três adenomas na tiróide, durante a realização de necropsias a gatos (Feldman & Nelson, 2004). Em 1955, houve notificação de um adenocarcinoma num gato. Em 1964, Lucke e, em 1976, Leav registaram a presença de lesões consistentes com uma situação de Hipertiroidismo

(aumento da tiróide e presença de nódulos durante a necropsia e observação histopatológica). No entanto, estas alterações eram relativamente raras e não estavam associadas a sinais clínicos de Hipertiroidismo, tanto que um estudo que analisou todas as alterações encontradas nas necropsias realizadas a gatos, entre o período de 1970 e 1984 no Animal Medical Center, indicou que, em média, antes de 1977, apenas 1,9 gatos, por ano, apresentavam aumento da tiróide (referido em Peterson & Ward, 2007). A doença só foi diagnosticada, pela primeira vez, em 1979 por Peterson e em 1980 por Holzworth e os seus colegas (Feldman & Nelson, 2004). A partir daí, esta doença tem vindo a tornar-se cada vez mais importante e comum, pelo que é, hoje em dia, reconhecida como sendo a afecção endócrina mais frequentemente diagnosticada em gatos geriátricos e a causa mais importante de morbilidade em gatos de meia-idade em países como os Estados Unidos da América (EUA) ou o Reino Unido (Mooney, 2001 e De Wet, Mooney, Thompson & Schoeman, 2009). A doença também é comumente observada na Austrália, Canadá, Europa, Japão e na Nova Zelândia. De facto, se compararmos com as prevalências dos nossos dias, que têm diferentes valores nos diversos estudos realizados, o Hipertiroidismo surge sempre com uma prevalência superior (De Wet et al, 2009). Edinboro, Scott-Moncrieff, Janovitz, Thacker & Glickman (2004) indicam um aumento de 0,1% entre 1978 e 1982 para 2%, entre 1993 e 1997, nos EUA. Na Alemanha, o aumento foi de 0,2% para 2,6%, quando comparamos os valores obtidos entre 1987 e 1994 e os valores de 1998, respectivamente (De Wet et al, 2009). Hoje em dia, é esperado que a doença afecte 1 em cada 300 gatos, ou seja, que apresente uma prevalência de 0,03% (Feldman & Nelson, 2004). Além disso, os gatos são, para além dos humanos, a única espécie mamífera com uma incidência elevada de hipertiroidismo (Nguyen et al, 2002).

O aumento dramático na incidência da doença nos últimos anos permitiu que, presentemente, alguns autores considerem mesmo que ela tenha uma incidência superior a duas grandes afecções da população felina geriátrica, a Diabetes *Mellitus* e a Insuficiência Renal Crónica (IRC), de forma que o Hipertiroidismo é muitas vezes designado como uma nova doença nos gatos (Peterson & Ward, 2007 e Cunha et al, 2008). Tal aumento não poderá ser exclusivamente explicado pela existência de melhores meios de diagnóstico, já que a prevalência continua a aumentar, mesmo sem uma continuação no avanço dos testes de diagnóstico (Cunha et al, 2008). Por outro lado, uma maior atenção por parte dos donos e dos clínicos, uma maior longevidade e o crescimento da população são factores que contribuem para o referido aumento (Peterson & Ward, 2007).

No Sul da Europa, nomeadamente em Portugal e Espanha, a descrição de casos diagnosticados com Hipertiroidismo Felino tem apresentado uma incidência com pouca relevância. A razão pela qual a doença é tão escassa nestes países pode estar associada a factores genéticos, nutricionais ou ambientais. Porém, é de salientar que uma maior

sensibilização dos clínicos para esta doença, em todas as suas dimensões, poderá contribuir para um crescente sucesso diagnóstico (Lobo, Fabrica, Almeida, Ribeiro & Peneda, 2004).

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE O HIPERTIROIDISMO FELINO

1. FISIOLOGIA: A TIRÓIDE E AS HORMONAS TIROIDEIAS

A glândula tiróide é constituída por células foliculares que se encontram agrupadas em folículos e que delimitam uma cavidade preenchida com uma substância gelatinosa homogénea designada de colóide. Estes folículos são agrupados em lóbulos, separados uns dos outros por tecido conjuntivo e, no seu conjunto, vão formar um lobo da tiróide (Thoinet, 1996). Esta glândula é o órgão endócrino mais importante na regulação do metabolismo (Greco & Stabenfeldt, 1999).

Nela são libertadas dois tipos de hormonas, as hormonas tiroideias (T_4 e T_3), que são produzidas nos folículos e a calcitonina, produzida pelas células C ou células parafoliculares que se encontram junto das células foliculares, no seu pólo basal, sem nunca entrarem em contacto com o colóide (Thoinet, 1996).

1.1. Síntese das hormonas tiroideias

As hormonas tiroideias são os únicos compostos orgânicos iodados no organismo (Peterson, 2006b). A tiróide é caracterizada pela sua capacidade em captar o iodo plasmático (I^-) e em secretar hormonas tiroideias para a corrente sanguínea. A síntese destas pode ser resumida em cinco etapas, que se passam a enumerar (Ayma, 2006):

Inicialmente, há captação activa do iodo plasmático pelas células foliculares, que tem origem alimentar ou endógena, quando há catabolização periférica das hormonas tiroideias (Chabanel, 1990 e Ayma, 2006). O transporte ocorre na membrana basal da célula e o mecanismo de captura não é discriminatório em relação a outros iões monovalentes do mesmo tamanho, como o bromo (Br^-), o perclorato (ClO_4^-), o tiocianato (SCN^-), ou o pertecnetato (TeO_4^-), o que os torna inibidores competitivos do iodo (I). Este transporte, catalisado por uma bomba sódio/potássio (Na^+/K^+ ATPase), é estimulado pela TSH (tirotropina ou tirotrofina ou hormona tiróide estimulante) (1ª Etapa: Figura – Fig.1 número – n.1) (Thoinet, 1996).

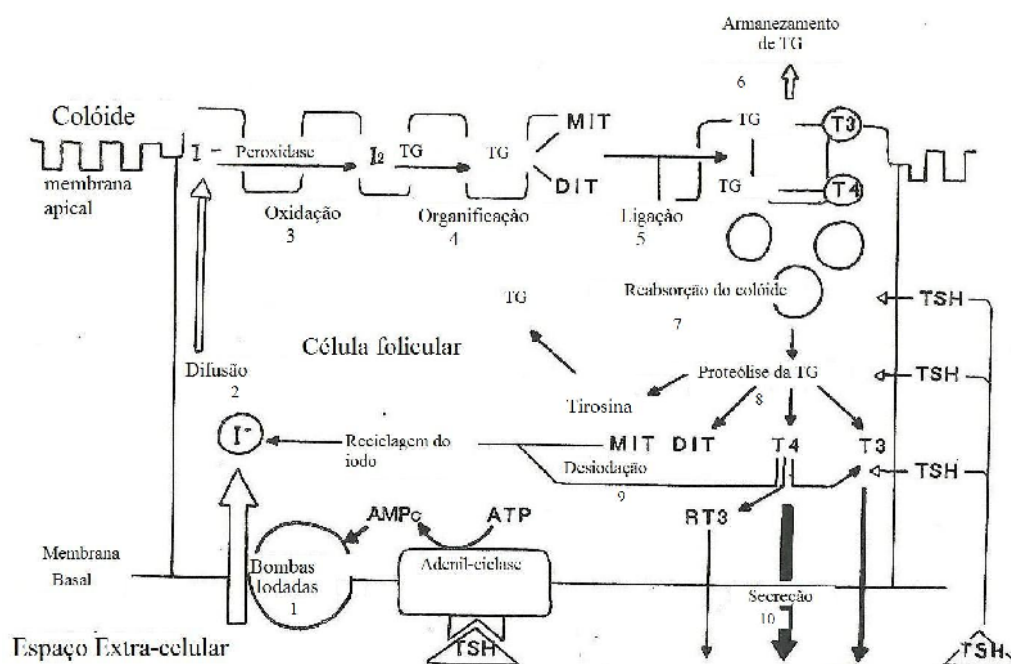
O iodo atravessa a célula e, após a sua passagem para o colóide do folículo, há oxidação do mesmo por uma peroxidase que se encontra no interior das células e na superfície externa do pólo apical das mesmas. É esta forma oxidada do iodo (I_2) que se fixa nos radicais tirosina da tiroglobulina (TG), através da acção de uma iodase, formando-se assim a monoiodotirosina (MIT) e a 3,5 diiodotirosina (DIT). Esta segunda etapa é muitas vezes designada por organificação do iodo (Ayma, 2006). A tiroglobulina, glicoproteína

fundamental na síntese das hormonas tiroideias, é produzida pelas células foliculares, sendo transportada e concentrada no colóide do foliculo. A iodação da TG é estimulada pela TSH (Fig.1 n. 2,3 e 4) (Thoinet, 1996).

Na terceira etapa, há ligação intramolecular entre os iodotirosis da tiroglobulina, com intervenção da peroxidase, originando-se a T_4 , através da ligação de dois DIT e a T_3 se houver ligação entre um MIT com um DIT. Estas hormonas permanecem ligadas à TG por uma ligação peptídica (Fig.1 n.5) (Thoinet, 1996 e Ayma, 2006).

Segue-se a endocitose da TG e fusão da vesícula com os lisossomas, o que permite o fraccionamento da glicoproteína no interior das células foliculares, com libertação da T_3 e da T_4 , através da acção de proteólises lisossomais (4ª Etapa: Fig.1 n.7 e 8), seguindo-se finalmente a sua libertação na circulação sanguínea, através de difusão ou exocitose (5ª Etapa: Fig.1 n.10) (Thoinet, 1996 e Ayma, 2006). Existe também libertação de DIT e MIT, que sofrem desiodação, através de uma desiodinase à qual a T_3 e a T_4 são insensíveis, proporcionando a reciclagem do iodo (Fig.1 n.9) (Thoinet, 1996).

Figura 1: Síntese das hormonas tiroideias (adaptado de Thoinet, 1996 e Greco & Stabenfeldt, 1999).



Uma vez sintetizadas, as hormonas tiroideias podem permanecer no colóide, o que torna a tiróide um reservatório (Fig.1 n. 6), permitindo que o animal fique privado de iodo durante algum tempo sem que existam efeitos imediatos na quantidade destas hormonas (Greco & Stabenfeldt, 1999).

Nos gatos, é a T_4 e não a T_3 a principal hormona tiroideia produzida pela glândula, no entanto, a T_3 é três a cinco vezes mais potente (Mooney, 2005).

1.2. Regulação da glândula tiróide

A regulação da glândula tiróide e consequentemente, da síntese das hormonas tiroideias depende do Sistema Nervoso Central (SNC), através do sistema hipotálamo-hipofisário. Com efeito, a TRH (hormona libertadora da tirotropina), sintetizada maioritariamente no núcleo paraventricular do hipotálamo, regula através do sistema porta, a estimulação e libertação de TSH pelas células tireotróficas que se encontram na hipófise anterior. A TSH vai, por sua vez, estimular a tiróide, favorecendo o seu crescimento, a absorção de iodo pelas células foliculares, a síntese e reabsorção da TG, a produção de hormonas tiroideias e a sua libertação na corrente sanguínea (ver Fig.1) (Thoinet, 1996).

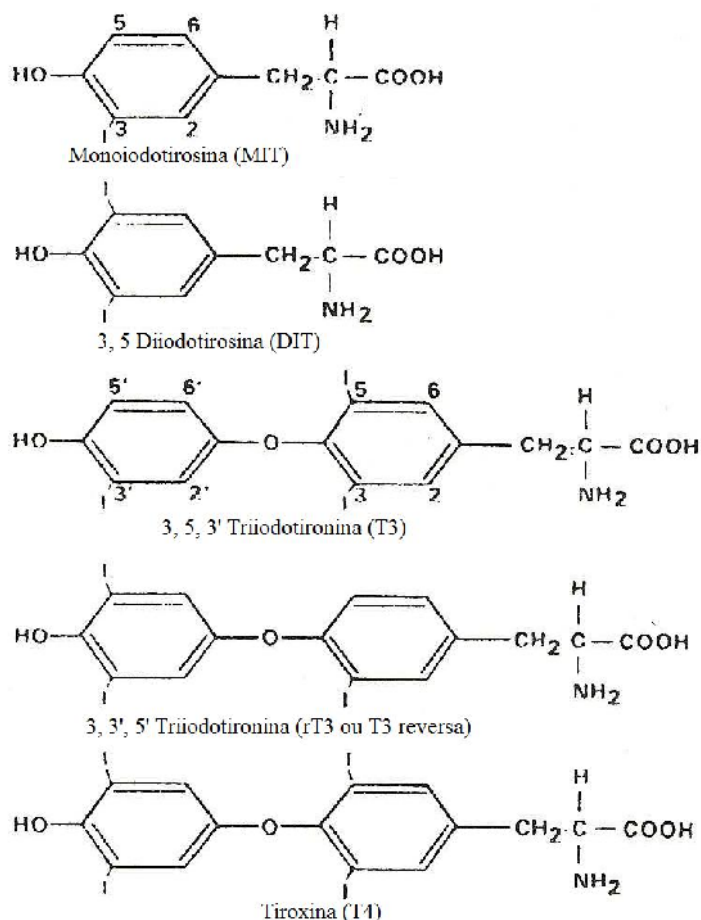
Existe um controlo deste eixo hipotálamo-hipofisário por retroalimentação negativa, através das hormonas tiroideias, principalmente a T_3 que, ao aumentar a sua concentração sérica, inibe a libertação de TRH e TSH (Thoinet, 1996 e Ayma, 2006). Para além deste sistema, existe ainda um fenómeno de retro-alimentação negativa na hipófise, já que a sensibilidade dos receptores para produção de TSH diminui à medida que são submetidos a uma estimulação prolongada pela TRH (Thoinet, 1996). Por sua vez, a TRH sofre auto-regulação pela própria hormona e, também, é regulada pela noradrenalina, serotonina, que estimulam a sua secreção e pela dopamina e GABA (ácido gama-aminobutírico) que a inibem (Chabanel, 1990 e Thoinet, 1996).

1.3. As hormonas tiroideias (T_3 e T_4)

1.3.1. A estrutura das hormonas tiroideias

A molécula da tiroxina é constituída por um núcleo lipofílico, constituído por dois anéis aromáticos unidos por uma ponte de éter. Esta hormona é uma tetra-iodotironina e é iodada na posição 3, 5, 3' e 5'. A ausência do iodo na posição 5' dá origem à molécula activa, a 3,5,3' triiodotironina ou T_3 . No entanto, se o iodo estiver ausente na posição 5 teremos a triiodotironina ou rT_3 (T_3 reversa) cuja afinidade para os receptores é de 1:1000 da afinidade exprimida pela T_3 , tendo assim actividade praticamente nula. Estas moléculas são formadas pela actividade da 5'desiodase e pela actividade da 5 desiodase, respectivamente (Thoinet, 1996) (Fig.2).

Figura 2: Estrutura química das hormonas tiroideias e dos seus metabolitos (adaptado de Thoinet, 1996).



1.3.2. Transporte das hormonas

As hormonas tiroideias são transportadas no sangue por proteínas plasmáticas, com as quais estabelecem uma ligação covalente reversível (Thoinet, 1996). A globulina ligadora de tiroxina (TBG), proteína de transporte principal, a pré-albumina ligadora de tiroxina (TBPA) e a albumina são as proteínas de transporte mais importantes, embora a TBG não exista em algumas espécies, como é o caso dos gatos pelo que, nestes animais, o transporte está a cargo, principalmente, da albumina porque, apesar da baixa afinidade para estas hormonas, é uma proteína com alta capacidade, devido à sua elevada concentração no plasma (Thoinet, 1996 e Greco & Stabenfeldt, 1999).

A principal função destas proteínas é constituir um reservatório plasmático de hormonas tiroideias, uma vez que apenas a fracção livre é capaz de se difundir na célula e exercer acção biológica. A fracção livre é normalmente muito pequena (cerca de 0,1%), em comparação com a quantidade que se encontra ligada às proteínas (que representa mais de 99% da T₄ circulante) (Money, 2005 e Ayma, 2006).

1.3.3. Acção das hormonas

Apesar da T_4 ser produzida em maior quantidade pela tiróide do que a T_3 , os receptores das hormonas tiroideias são intracelulares e apresentam uma afinidade muito superior para a T_3 em comparação com a T_4 . Isto faz com que a T_4 constitua mais uma forma de reserva e é muitas vezes considerada uma pré-hormona da T_3 , já que ela é transformada em T_3 ao nível dos tecidos periféricos através da desiodinase que se encontra no espaço extra-celular e no interior das células. Esta enzima, além de possibilitar uma auto-regulação pelos tecidos periféricos, pode transformar a T_4 na sua forma activa (T_3), mas também pode actuar na T_3 e na T_4 para as converter em metabolitos (rT_3 e T_2 ou diiodotironina) (Mooney, 2005; Ayma, 2006 e Syme, 2007).

As hormonas da tiróide passam pela membrana celular maioritariamente através de transportadores específicos, que são aniões orgânicos ou aminoácidos (aas). A expressão destes transportadores no tecido é específica e constitui um dos mecanismos de controlo da disponibilidade intracelular. Um outro mecanismo de controlo é as desiodinases, que regulam a exposição das hormonas aos tecidos pelo que a sua expressão é, em parte, responsável pela sensibilidade variável dos diferentes tecidos às hormonas da tiróide (Syme, 2007).

Após entrar na célula, a T_3 interage com receptores nucleares que se ligam a regiões de regulação dos genes e que aumentam ou diminuem a expressão dessas mesmas regiões (Syme, 2007). Para além desta acção, as hormonas tiroideias actuam ao nível das mitocôndrias, favorecendo a fosforilação oxidativa e, conseqüentemente, a libertação de energia pela célula e a produção de calor (Chabanel, 1990 e Greco & Stabenfeldt, 1999).

É provável que estas hormonas sejam os determinantes primários do metabolismo basal. As hormonas da tiróide afectam o metabolismo dos carboidratos, aumentando a absorção intestinal e estimulando o movimento da glicose para dentro das células adiposas e musculares. Além disso, favorecem a captação da glicose pelas células mediada por insulina. A formação de glicogénio é estimulada com pequenas quantidades de T_4 e a glicogenólise ocorre quando as suas concentrações aumentam (Greco & Stabenfeldt, 1999). As hormonas da tiróide, juntamente com as hormonas do crescimento, são necessárias para o crescimento e desenvolvimento normal, permitem o aumento da captação de aminoácidos e favorecem a síntese proteica e a formação de enzimas (Chabanel, 1990 e Greco & Stabenfeldt, 1999). Ao nível do metabolismo lipídico elas promovem a lipólise (Greco & Stabenfeldt, 1999).

1.3.4. Metabolismo das hormonas tiroideias

O metabolismo das hormonas da tiróide ocorre essencialmente no fígado e nos rins, através de desaminação oxidativa ou por transaminação, originando análogos pirúvicos da T_3 e da

T₄ muito instáveis e que são excretados pela urina (Thoinet, 1996 e Greco & Stabenfeldt, 1999). Estes análogos podem ainda sofrer transformação em derivados lácticos, por redução ou derivados acéticos, por descarboxilação, que são submetidos, finalmente, a desidratação ou conjugação hepática, por glucuroconjugação ou sulfoconjugação, sendo excretados na bile. A T₄ é principalmente glucuroconjugada enquanto a T₃ é principalmente sulfoconjugada (Thoinet, 1996).

As hormonas da tiróide podem ainda sofrer desidratação periférica, como foi previamente referido. Este processo ocorre com maior expressão ao nível do fígado, mas também ao nível de todos os tecidos periféricos e é a forma de biotransformação mais importante no organismo, aparecendo a conjugação em segundo lugar (Thoinet, 1996 e Greco & Stabenfeldt, 1999).

2. ETIOPATOGENESE

O Hipertiroidismo nos gatos é quase sempre resultado de uma condição autónoma primária, ou seja, ocorre sem que haja uma alteração a nível hipofisário ou hipotalâmico, situação que também é rara em Medicina Humana. Teoricamente, o Hipertiroidismo também pode existir quando há destruição aguda do tecido da tiróide, o que origina a libertação excessiva de hormonas. No entanto, síndromes envolvendo o hipotálamo, a pituitária ou a destruição da tiróide não estão descritos em gatos com Hipertiroidismo (Feldman & Nelson, 2004).

2.1. Caracterização anatomohistopatológica

O Hipertiroidismo Felino aparece normalmente como resultado de uma alteração benigna das células foliculares da tiróide, já que a hiperplasia adenomatosa funcional (ou menos frequentemente o adenoma) de um ou dos dois lobos da tiróide (em aproximadamente 30% e 70% dos casos, respectivamente), constitui a situação mais comum, afectando mais de 95% dos gatos com a doença. No caso de envolvimento unilateral, o lobo não afectado está atrofiado e não funcional devido à influência do efeito supressor na secreção de TSH (Lobo et al, 2004 e Peterson & Ward, 2007).

Por outro lado, também podemos encontrar carcinomas da tiróide que, ao contrário dos tumores benignos, são raros, constituindo menos de 2% de todos os casos de Hipertiroidismo e que, provavelmente, têm uma patogénese diferente das lesões típicas benignas (Peterson & Ward, 2007).

2.1.1. Hiperplasia e Tumores benignos da tiróide

Na observação histológica, as lesões são semelhantes às da Hiperplasia nodular ou do Bócio Tóxico Multinodular. Segundo Feldman & Nelson (2004) e contrariando a maioria dos autores consultados, os tumores multinodulares adenomatosos são as lesões histológicas

mais comumente descritas em gatos com tireotoxicose. Como referido, também podem aparecer gatos com hiperplasia adenomatosa ou adenomas, não estando ainda bem definido se estas três designações correspondem às mesmas alterações ou se existem mesmo três tipos de situações distintas (Feldman & Nelson, 2004). De facto, as tentativas para distinguir hiperplasia de adenoma ou crescimento não neoplásico de crescimento benigno neoplásico dependem de critérios morfológicos muito subtis e por vezes deficientes, o que não permite uma real distinção entre os dois processos. Mesmo os adenomas, que são identificados como estruturas bem definidas e mais ou menos homogêneas, podem assemelhar-se bastante a tecidos focais hiperplásicos e até a monoclonalidade de uma lesão não permite provar a sua origem monocelular e, consequentemente, neoplásica. Deste modo, não existem, hoje em dia, diferenças reais entre hiperplasia, que é normalmente identificada como tendo um crescimento difuso e reversível, e adenoma (Derwahl & Studer, 2002). De facto, estudos com compostos que produzem uma incidência elevada de lesões focais proliferativas mostraram que lesões inicialmente caracterizadas como adenomas, são reversíveis quando os níveis hormonais retomam os valores normais (Capen, 2002).

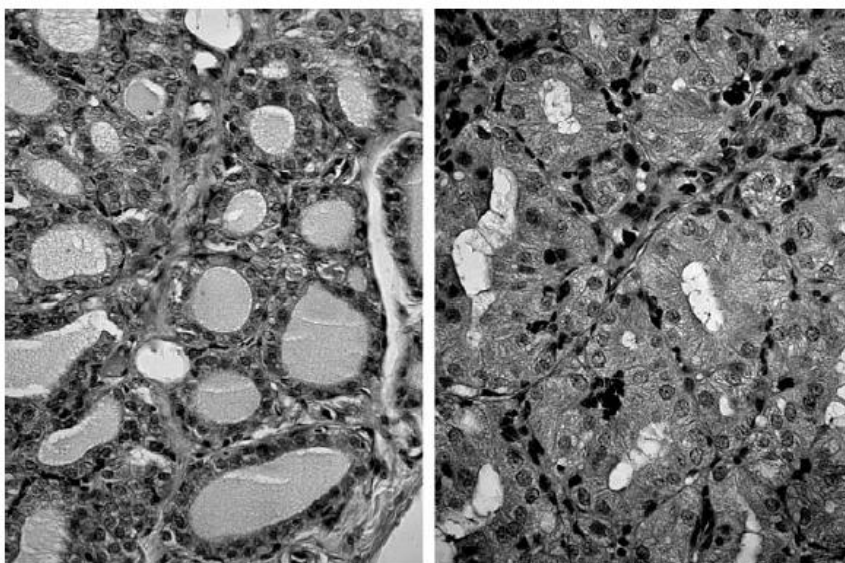
2.1.1.1. Hiperplasia funcional

Na hiperplasia difusa ou bócio nodular da tiróide os dois lobos estão uniformemente aumentados como resultado da hipertrofia e hiperplasia intensa das células foliculares. Estes lobos são firmes e apresentam coloração vermelha escura, devido à extensiva rede capilar que se desenvolve (Capen, 2002).

O aumento dos lobos da tiróide traduz-se pela substituição da arquitectura normal do folículo tiroideu por um ou mais focos de tecido hiperplásico bem definido, constituído por células foliculares hiperplásicas nitidamente demarcadas e não encapsuladas no tecido adjacente e que podem formar nódulos de tamanhos variados, desde dimensões inferiores a 1mm até maiores do que 3mm, com variações da arquitectura dentro e entre os referidos nódulos, que estão dispersos pela glândula (Capen, 2002 e Feldman & Nelson, 2004 e Money, 2005). Ocasionalmente, o parênquima envolvente aparece comprimido e, em alguns (poucos) casos, existe a presença de alguns tipos de células microfoliculares ou compactas (Feldman & Nelson, 2004). Tecido normal comprimido envolve os folículos anormais na maioria dos casos, embora ocasionalmente possam existir zonas de transição entre o tecido normal e o hiperplásico (Money, 2005).

A aparência microscópica dentro dos nódulos é variável com células hiperplásicas que apresentam projecções papilares para o lúmen dos folículos, que contêm pouco ou nenhum colóide e apresentam tamanho e forma irregular. Como a endocitose do colóide ocorre normalmente num maior grau do que a sua síntese, há uma depleção progressiva do colóide e colapso

Figura 3: Corte histológico da tiróide (400x) (Mellert et al, 2003).



parcial ou total dos folículos, que podem

Legenda: Na imagem da esquerda observe-se um corte histológico de tiróide normal e na imagem direita um corte histológico de tiróide com hiperplasia funcional.

apresentar uma ou mais camadas de células (Fig.3) (Capen, 2002).

A tiróide pode ainda ter aparência de um cacho de uvas comprimido, onde a maioria dos lóbulos é sólida, mas com uma pequena percentagem quística ou cavitária preenchida com líquido (Feldman & Nelson, 2004).

2.1.1.2. Neoplasias benignas da tiróide

As neoplasias benignas da tiróide, os adenomas, podem ter origem em glândulas com hiperplasia multinodular e são, como foi anteriormente referido, menos frequentes. O lobo afectado encontra-se aumentado e distorcido pelo adenoma que, normalmente, é solitário e grande. Apesar da encapsulação da zona alterada ser uma das diferenças entre o adenoma e a hiperplasia da tiróide, eles raramente apresentam cápsulas distintas. Contudo, também podem ser relativamente pequenos e bem demarcados do parênquima adjacente (Capen, 2002 e Feldman & Nelson, 2004).

Histologicamente, os adenomas podem ser classificados como papilares ou foliculares, podendo existir ainda adenomas quísticos. O adenoma é constituído por folículos irregulares organizados, que contêm diferentes quantidades de colóide e que estão normalmente encapsulados por uma cápsula fibrosa de espessura variável (Capen, 2002 e Feldman & Nelson, 2004). Em alguns casos, há pregueamento papilar do epitélio folicular e noutros, focos de células compactas estão dispersos pelo lobo afectado. Por vezes, o tumor pode ter uma aparência lobular (Feldman & Nelson, 2004).

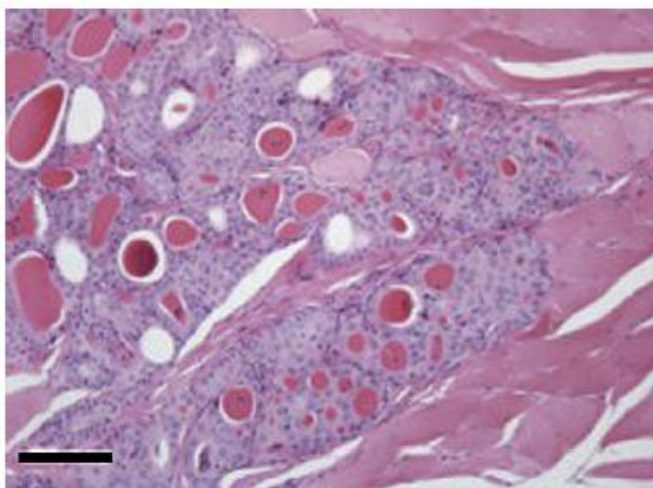
Os adenomas foliculares são as lesões mais comuns em gatos com Hipertiroidismo (Capen, 2002). Os adenomas quísticos são raros na espécie felina e nem sempre estão associados a concentrações elevadas de tiroxina circulante (Hofmeister, Kippenes, Mealey, Cantor & Löhr, 2001). Hofmeister et al (2001) relataram um caso de um gato hipertiroidizado com um adenoma quístico da tiróide, cuja observação histológica do tecido indicava que a parede do quisto era composta por células cuboidais, suportadas por uma fina camada de tecido fibroso conjuntivo. O lúmen do quisto continha um fluido, compatível com colóide. Estes quistos podem progredir para uma degeneração quística que dá origem a uma forma de adenoma folicular (Capen, 2002).

Por fim, existe um pequeno número de tumores que têm algumas características histológicas, normalmente de carácter maligno, mas sem invasão vascular ou capsular e que são designados por Adenomas Atípicos ou Adenomas Microfoliculares (Feldman & Nelson, 2004 e Capen, 2002). O lobo afectado está igualmente distorcido, embora tenha uma superfície externa lisa, ao invés da forma lobulada presente, quer nos adenomas, quer na hiperplasia adenomatosa. (Feldman & Nelson, 2004).

2.1.2. Tumores malignos

Para o diagnóstico de carcinoma da tiróide são utilizados os seguintes critérios: invasão extracapsular, invasão vascular, pleomorfismo celular e actividade mitótica (Hibbert, Gruffydd-Jones, Barrett, Day & Harvey, 2009).

Figura 4: Corte histológico de um carcinoma da tiróide (Hibbert et al, 2009).



Legenda: Note-se invasão do músculo por células foliculares da tiróide.

Os tumores malignos das células foliculares caracterizam-se por terem

uma maior celularidade e um maior pleomorfismo do que os adenomas. Todavia, muitos carcinomas nos gatos não são distinguidos a nível microscópico dos adenomas da tiróide (Capen, 2002). Eles podem ainda parecer bem encapsulados e solitários, ter envolvimento unilateral ou bilateral, sendo confundidos com uma doença

bilateral simples (Feldman & Nelson, 2004). Para além disto, pode existir

tecido adenomatoso e carcinomatoso na mesma amostra, facto que sugere uma origem adenomatosa do carcinoma da tiróide (Hibbert et al, 2009).

Os carcinomas bem diferenciados são relativamente sólidos e compostos por um padrão uniforme de folículos pequenos contendo pouco colóide e, por vezes, áreas celulares compactas (Capen, 2002). Eles podem ser localmente invasivos e costumam ser altamente metastáticos, com metastização para locais distantes, pelo que têm uma grande variedade de apresentações (Capen, 2002 e Feldman & Nelson, 2004). Podem ainda invadir estruturas adjacentes, podendo aparecer como numerosas massas ao longo da região cervical e provocar, normalmente, o aumento de um ou dos dois lobos da tiróide, caracterizando-se (ainda) pela invasão de vasos e do tecido conjuntivo da cápsula, com 50% dos gatos a apresentarem metastização para os gânglios linfáticos regionais (retrofaríngeos, mandibulares e cervicais profundos), ao contrário do que acontece nos tumores malignos dos cães, que metastizam, normalmente, a nível pulmonar (Fig. 4) (Capen, 2002 e Feldman & Nelson, 2004 e Barber, 2007).

O carcinoma da tiróide pode ser dividido em dois subtipos, o Carcinoma folicular e o Carcinoma Papilar. O primeiro provoca aumento e distorção dos lobos afectados. É relativamente incomum e normalmente não é funcional, ou seja, não provoca Hipertiroidismo (Feldman & Nelson, 2004). O núcleo das células tumorais é vesicular e pleomórfico, com nucléolos proeminentes e apresenta numerosas mitoses (Chabanel, 1990 e Capen, 2002). Invasão vascular e capsular são típicas e podem apresentar também focos de necrose, hemorragia e mineralização (Chabanel, 1990 e Feldman & Nelson, 2004). Este tumor metastiza normalmente por via hematógena, apesar da via linfática também estar descrita (Chabanel, 1990).

O *Carcinoma Papilar* tem um padrão histológico menos comum do que o carcinoma folicular. Não causa grande alteração no lobo afectado e, normalmente, só é observado microscopicamente. Ele é caracterizado por células neoplásicas grandes e cubóides que invadem a cápsula de tecido conjuntivo fibrovascular e que apresentam actividade mínima, com o colóide dos folículos por vezes agregado e excessivamente mineralizado (Thoinet, 1996 e Capen, 2002 e Feldman & Nelson, 2004).

2.2. Factores de risco

Se o aumento da frequência da doença nos gatos se dever a um verdadeiro aumento da sua incidência é possível que tenha origem na alteração de condições ambientais e, dessa forma, possa existir algum tipo de prevenção, o que explicará também as variações da incidência da doença em diferentes pontos geográficos (Martin, Rossing, Ryland, DiGiacomo & Freitag, 2000 e Foster et al 2001). No entanto, apesar da doença e das suas lesões patológicas se encontrarem bem descritas, a sua causa e patogénese mantêm-se obscuras. Assim, torna-se importante a ponderação de algumas constatações durante a pesquisa de possíveis parâmetros que influenciem o desenvolvimento da doença (Mooney, 2002):

- O tempo necessário para a progressão funcional e histopatológica de células foliculares normais em células hiperplásicas e hiperfuncionais adenomatosas não é conhecido, mas pensa-se que seja um processo lento, na medida em que é uma doença que se desenvolve normalmente em gatos idosos (Peterson & Ward, 2007).
- A autonomia de crescimento é uma característica do tecido fetal e neonatal, onde não há necessidade da presença de TSH para crescer. À medida que o animal cresce, o número de células independentes da TSH vai diminuindo, mas nunca atinge o zero (Derwahl & Studer, 2002).
- A tiróide felina contém uma subpopulação de células foliculares que têm um potencial de crescimento elevado. Assim, numa tiróide predisposta a desenvolver hiperplasia, esta subpopulação de células foliculares pode replicar-se de forma autónoma e, quando presentes em número suficiente, podem mesmo continuar a crescer sem necessidade de um estímulo extra-tiroidiano, como o do TSH. Desta forma, estas células hiperplásicas mostram autonomia no seu crescimento e na sua capacidade de secretar hormonas tiroideias (Peterson & Ward, 2007).
- Uma vez atingido o estado hipertiroideu, o tecido ou nódulos hiperplásicos segregam hormonas de forma autónoma, o que se traduz numa hipersecreção de T_4 , que origina uma supressão da TSH (Peterson & Ward, 2007).
- As células hiperplásicas tiroidianas nos gatos com hipertiroidismo são heterogéneas, no que concerne à sua função e potencial de crescimento (Peterson & Ward, 2007).
- Uma produção aumentada de T_4 não induz, teoricamente, a um estado hipertiroideu, uma vez que esta molécula é desactivada ao nível do fígado, com formação de rT_3 . Deste modo, a tireotoxicose ocorrerá quando a glândula produz em excesso T_4 mas, sobretudo, T_3 (Ayma, 2006).
- O envolvimento bilateral é mais comum do que o unilateral, mesmo não existindo ligação anatómica entre os dois lobos (ver Capítulo – Cap. 1.1.), o que põe em causa a existência de algum factor interno ou externo circulante que possa influenciar o desenvolvimento de tireotoxicose num animal que esteja predisposto para esta condição (Peterson & Ward, 2007).

Existem muitos estudos epidemiológicos que tentam encontrar factores de risco que possam estar envolvidos na patogenia da doença, não existindo até ao momento, um factor de risco dominante e isolado que esteja implicado no desenvolvimento do Hipertiroidismo Felino. Assim, têm sido estudados diferentes parâmetros, tais como factores hereditários e genéticos (por ex. mutações), factores ambientais (por ex. exposição a químicos ou a bócios), factores imunológicos (por ex. as imunoglobulinas), a nutrição (por ex. iodo ou os bócios) ou agentes infecciosos (Olczak et al, 2004; Peterson & Ward, 2007).

2.2.1. Factores de risco epidemiológico

2.2.1.1. Factores genéticos ou hereditários

Como o Hipertiroidismo é uma doença quase exclusivamente de gatos idosos, há um aumento da incidência da doença à medida que os animais envelhecem (Martin et al, 2000; Edinboro et al, 2004; Olczak et al, 2004; De Wet et al, 2009). A doença ocorre, preferencialmente, em gatos a partir da meia-idade, com uma maior incidência entre os 12 e os 13 anos, sendo provavelmente a endocrinopatia mais comum em gatos com mais de 8 anos de idade (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney, 2005). Embora a variação de idades seja dos 4 aos 22 anos, menos de 5% destes gatos são diagnosticados com a doença com menos de 10 anos, segundo De Wet et al (2009) e Mooney & Peterson (2004) e com menos de 8 anos, segundo Feldman & Nelson (2004). Embora seja incomum, existe um pequeno número de casos de animais com idades inferiores a 4 anos (Feldman & Nelson, 2004). Existe ainda um caso de um gato diagnosticado com 8 meses de idade, mas as alterações histológicas (hiperplasia tiroideia difusa) são diferentes daquelas que são normalmente observadas em gatos adultos (hiperplasia adenomatosa ou carcinoma da tiróide) (Money & Peterson, 2004 e Melian, 2007). No entanto, o aumento da prevalência do Hipertiroidismo não resulta apenas do envelhecimento da população felina (Edinboro et al, 2004).

Olczak et al. (2004) e Edinboro et al. (2004) concluíram que existe uma maior predisposição para a doença ocorrer em fêmeas, factor que é idêntico ao que ocorre nos Humanos, onde a incidência do Bócio Tóxico Multinodular é 3 a 5 vezes superior nas mulheres em relação aos homens (referido em Olczak et al., 2004), contrastando com outros estudos que indicam a inexistência de predisposição de sexo (Martin et al, 2000; Sander et al, 2005; Ayma, 2006; Milner, Channell, Levy & Schaer, 2006; De Wet et al, 2009), ou a maior prevalência de machos (referido em De Wet et al, 2009).

A literatura também indica um menor risco de desenvolvimento de Hipertiroidismo em determinadas raças, sendo a raça Siamesa a que aparece com menor predisposição num estudo (referido em Olczak et al, 2004). Noutro, um menor risco foi associado a esta raça e também à raça Himalaia, raças geneticamente relacionadas (referido em Peterson & Ward, 2007). Olczak et al. (2004) encontraram uma menor incidência em gatos de raça pura como os Persas, os Birmaneses, Sagrados da Birmânia, Chinchilas, Cornish Rex, Tonquinese e Himalaias, o que sugere uma possível componente hereditária ou genética associada a algumas raças. Por outro lado, Edinboro et al. (2004) não encontram uma relação entre a raça e o risco de desenvolver hipertiroidismo.

De Wet et al. (2009) ainda indicam uma menor predisposição para gatos de pêlo curto. Este estudo foi realizado em gatos oriundos de Hong Kong, onde se pensa que uma grande percentagem de gatos com pêlo curto descenda de raças orientais (entre as quais a

Siamesa), sugerindo, mais uma vez, um possível factor genético que actue de forma protectora contra esta doença.

2.2.1.2. Factores ambientais

Existem vários parâmetros ambientais que têm sido investigados. Bruyette (2001) refere que animais que usam caixa de areia têm um maior risco de desenvolverem Hipertiroidismo. Estas podem conter químicos (como componentes bociogénicos), que exacerbam o efeito biológico da glândula tiróide. Não foi encontrada diferença no risco entre as diferentes marcas de areia, sugerindo que o componente tóxico ou bociogénico estará presente na maioria das marcas. No entanto, como a caixa de areia é um indicador de que o gato é de interior e o Hipertiroidismo é, predominantemente, encontrado em gatos de interior, provavelmente porque recebem um maior cuidado, gozam de uma maior esperança média de vida e atingem com isso mais facilmente uma idade que possibilita o aparecimento da doença, este factor pode ser apenas um indicador de que o animal é de interior e não um factor que o predispõe ao desenvolvimento da doença (Peterson & Ward, 2007).

A exposição regular dos animais a desparasitantes tópicos tem sido associada a um aumento do risco no desenvolvimento do hipertiroidismo. O uso regular de produtos anti-moscas (como sprays) na cama do gato ou no apartamento aumenta a predisposição à doença. Nenhum dos estudos realizados conseguiu identificar qual o componente específico presente nestes produtos que causa o referido aumento. Contudo, a utilização de sprays anti-moscas pode simplesmente reflectir uma maior capacidade de observação do comportamento e exigências do animal pelos donos (Olczak et al, 2004).

A utilização regular de fertilizantes de origem animal ou vegetal no território do gato (no caso de gatos de exterior), associado ao hábito de beber água das poças, foi identificado por Olczak et al. (2004) como um factor de risco. Por outro lado, esse mesmo estudo não põe de lado a hipótese desse comportamento (beber água das poças) ser mais associado a gatos com hipertiroidismo, não porque é um factor desencadeante da doença, mas como consequência dela, já que pode ser uma manifestação da polidipsia (PD). Estes autores indicam ainda que o Hipertiroidismo é diagnosticado mais frequentemente nos meses mais quentes do ano, embora esta sazonalidade no diagnóstico, mais do que relacionada com uma sazonalidade da doença, estará relacionada com a maior facilidade em observar os sinais clínicos, como o aumento da ingestão de água, a intolerância ao calor e dificuldades respiratórias, durante o Verão.

Por outro lado, Martin et al. (2000) não associam o aumento do risco do animal sofrer de Hipertiroidismo à exposição a fertilizantes, herbicidas ou pesticidas, ao uso regular de desparasitantes tópicos (como colares, champôs, pós, mousses e pastas), ao facto do gato ser ou não de interior e à presença de um fumador em casa. De Wet et al. (2009) também

não relacionam o hipertiroidismo com as vacinações, o controle de parasitas ou o gato ser de interior.

2.2.1.3. Factores nutricionais

A alimentação tem sido o parâmetro mais estudado. As rações comerciais para gatos foram comercializadas inicialmente nos EUA, nas cidades da Costa Este e da Califórnia, nos anos de 1960. Isto significa que a primeira geração de gatos nascidos e criados quase completamente com rações de comida atingiu a meia-idade ou a velhice nos finais de 1979, inícios de 1980, o que coincide com o reconhecimento desta doença nos felinos em Boston, Nova Iorque, Filadélfia, Los Angeles e São Francisco (Feldman & Nelson, 2004). Deste modo, a questão da existência ou não de uma correlação entre a alimentação com rações comerciais e o desenvolvimento do Hipertiroidismo torna-se pertinente.

Até à data, apenas um estudo identificou um promotor da hiperplasia espontânea da tiróide em gatinhos que foram alimentados com uma dieta exclusiva de carne. O desenvolvimento da hiperplasia da tiróide, foi atribuída ao elevado teor de proteína e deficiências em Vitamina A, cálcio (Ca) e iodo (referido em Martin et al., 2000).

Todos os estudos consultados indicam um risco maior de desenvolvimento de Hipertiroidismo em gatos alimentados à base de rações húmidas (Martin et al., 2000; Edinboro et al, 2004; Olczak et al., 2004) com excepção de De Wet et al. (2009), que não encontram nenhuma relação. Gatos com uma maior preferência para determinados sabores, como o sabor de peixe, fígado ou de miúdos também têm um risco maior (Martin et al., 2000) e Olczak et al. (2004) indicam ainda o aumento do risco para gatos expostos a diferentes sabores na sua dieta, em relação aos que são alimentados apenas com um sabor. Rações que se encontram em latas de plástico e com abertura fácil (tampa pop-up) também têm um risco acrescido (Edinboro et al, 2004).

Várias hipóteses têm sido colocadas para explicar a associação entre a comida húmida e o hipertiroidismo, onde o iodo aparece com alguma relevância. Aliás, ele tem sido implicado na causa ou progressão da doença e foi mesmo postulado que grandes variações na quantidade de iodo ingerido por dia poderia, de alguma maneira, contribuir para o desenvolvimento de doenças tiroideias (Mooney, 2005).

A existência de iodo nas comidas para gatos é extremamente variável, com uma maior variação nas rações húmidas, quando comparadas com as rações secas, e ultrapassa, frequentemente, mais de 10 vezes as quantidades recomendadas, que são entre 0,14 a 3,0 mg/kg para as rações secas (Martin et al., 2000; Olczak et al., 2004). Apesar de estar, muitas vezes, exageradamente elevado, o iodo pode ter uma biodisponibilidade baixa, já que as rações podem ter conteúdos muito elevados devido à presença de pigmentos iodados (como o eritrosina), que têm uma digestibilidade muito baixa, o que torna a sua

biodisponibilidade insignificante e que pode representar um risco para a tiróide, se o animal for sujeito a essa alimentação de forma prolongada, paralelamente ao que ocorre nos humanos. No entanto, um estudo concluiu que a biodisponibilidade do iodo ingerido nas rações comerciais é de cerca de 100% (Ranz, Tetrick, Opitz, Kienzle & Rambeck, 2002).

Como os gatos tendem a comer o suficiente para satisfazer as suas necessidades metabólicas e, devido à sensibilidade tiroideia em relação ao iodo, as flutuações repetidas ou os ciclos de aumento e diminuição da ingestão do mesmo, podem activar repetidamente a tiróide, levando eventualmente à hiperplasia, alterações adenomatosas e ao Hipertiroidismo (Olczak et al, 2004). Por outro lado, apesar das concentrações de T₄ livre serem muito afectadas pelas variações de ingestão de iodo, alguns estudos indicam que, quando há uma ingestão prolongada de quantidades elevadas ou baixas de iodo, existem mecanismos adaptativos que mantêm os níveis sanguíneos das hormonas tiroideias dentro dos intervalos normais (Ranz et al, 2002).

Desta forma, nem o excesso de iodo, nem a sua deficiência, podem explicar o desenvolvimento de hiperplasia adenomatosa na tiróide ou a natureza autónoma do Hipertiroidismo nos gatos, pelo que o seu papel se mantém pouco claro não tendo sido ainda estabelecida uma relação entre o iodo da dieta e o Hipertiroidismo Felino (Mooney, 2002 e Feldman & Nelson, 2004).

Tal como o iodo, o selénio (Se) tem um papel importante na regulação da função da tiróide em várias espécies (Peterson & Ward, 2007). Na realidade, a tiróide contém mais Se por grama de peso quando comparada com qualquer outro tecido, o que mostra o seu importante papel na homeostasia da glândula (Foster et al, 2001).

Como o Se é um factor de crescimento em muitos sistemas de culturas de células, através da activação de factores que levam à divisão celular, os seus valores na dieta podem ter um papel no desenvolvimento do Adenoma Tóxico nos gatos (Foster et al, 2001). Foster et al. (2001) constataram que, nos gatos, as concentrações de Se circulantes eram mais elevadas, quando comparadas com os valores presentes nas outras espécies. No entanto, não existiam diferenças significativas nas concentrações de Se entre os gatos eutiroideus e os gatos hipertiroides. Estes valores mais elevados de Se podem ser o resultado da existência de quantidades elevadas deste micronutriente na dieta dos animais. Assim, apesar destes valores aumentados poderem desempenhar um papel na patogénese, tal como o iodo, eles não são, por si só, suficientes para afectar a incidência do Hipertiroidismo Felino.

Uma outra hipótese para a associação entre o Hipertiroidismo e as rações húmidas são os diferentes agentes bóciogénicos, que podem ser encontrados na comida ou na própria lata e que podem provocar bócio, uma vez que actuam directamente na tiróide ou indirectamente

nos mecanismos regulatórios da glândula (ver anexo 4) (Edinboro et al, 2004 e Capen, 2002).

Estes estudos sugerem a existência de numerosos factores genéticos, nutricionais e ambientais, que estão envolvidos na patogénese do hipertiroidismo nos gatos. Os agentes bociogénicos têm efeitos cumulativos dependentes do tempo, da dose e da idade em que atingem o eixo tiróide-hipofisário, resultando assim numa estimulação crónica de TSH, o que pode levar às alterações patológicas da hiperplasia adenomatosa da glândula da tiróide e, eventualmente, a um estado clínico de Hipertiroidismo (Peterson & Ward, 2007).

2.2.2. Auto-imunidade da tiróide

Inicialmente, devido à maior prevalência do envolvimento bilateral dos lobos da tiróide, pensou-se que a etiologia do Hipertiroidismo Felino pudesse ser semelhante à da Doença de Graves, a mais importante causa de tireotoxicose nos humanos. Esta é uma doença auto-imune onde os anticorpos circulantes (imunoglobulinas tiróide-estimulantes ou TSIs) se ligam à TSH, receptores ou moléculas idênticas à TSH e promovem assim a produção e secreção de hormonas da tiróide de forma descontrolada. Como as TSIs estimulam o crescimento de todas as células foliculares, uma hiperplasia difusa dos dois lobos da tiróide é uma das características desta doença (Peterson & Ward, 2007).

Estudos iniciais em gatos com Hipertiroidismo indicavam a presença de auto-anticorpos, anti-nucleares e microssomais tiroidianos, que poderiam estar envolvidos na patogénese da doença (referido em Mooney, 2005). No entanto, Nguyen et al. (2002), juntamente com outros estudos, não conseguiram identificar TSIs nos gatos hipertiroides.

Apesar dos TSIs não parecerem terem um papel no hipertiroidismo felino, foi demonstrado um aumento das imunoglobulinas estimulantes do crescimento da tiróide (TGIs). Estes auto-anticorpos promovem o crescimento da tiróide, mas não estimulam a secreção de hormonas por parte da mesma, e também foram identificados em pacientes humanos com Adenoma Tóxico, Doença de Graves, Tiroidite de Hashimoto (semelhante à Tiroidite Linfocítica nos cães) e Bócio Eutiroideu. Nos gatos, tal como nos humanos, não há correlação entre o funcionamento da tiróide e a actividade das TGIs, pelo que o seu significado na patogénese da doença não está esclarecido. Todavia, é muito improvável que as TGIs ou qualquer outro auto-anticorpo tenha um papel na patogénese desta doença felina, uma vez que o tecido adenomatoso da tiróide é autónomo quer no seu crescimento como na sua produção (Peterson & Ward, 2007).

A auto-imunidade está, muitas vezes, associada a factores infecciosos. Vários retrovírus distintos têm sido implicados na indução da auto-imunidade da tiróide e na etiologia da doença (Sander et al, 2005). Sander et al. (2005) indicam que os gatos hipertiroides reagem imunologicamente a retrovírus que não foram identificados, mas que partilham um

ou mais epítomos com a partícula retroviral do Tipo I humana intracisternal do Tipo A (HIAP-I), um vírus frequentemente identificado em pacientes com Doença de Graves. Esse mesmo estudo exclui o vírus da Leucemia Felina (FeLV) e o vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) como elementos da patogénese desta doença. Apesar do estudo, que incidia num pequeno número de animais, a hipótese de um envolvimento de agentes infecciosos na etiopatogénese do Hipertiroidismo Felino, tem sido posta um pouco de parte, uma vez que a literatura tem falhado em suportar uma causa infecciosa na origem da doença.

Assim, os estudos realizados excluem a hipótese de que a presença em circulação de factores estimulantes para a tiróide seja um mecanismo desencadeador do Hipertiroidismo Felino (Peterson & Ward, 2007).

2.2.3. Adenoma Tóxico

O Adenoma Tóxico, a segunda causa mais comum de Hipertiroidismo nos Humanos, desenvolve-se normalmente numa idade avançada e é provocada pelo funcionamento de um ou mais nódulos adenomatosos hiperfuncionais na tiróide. Além disso, está associada a vários factores ambientais, como alterações nos valores de ingestão de iodo (sendo mais comum em áreas com deficiência em iodo) ou exposição a bócios ambientais, como o fumo do tabaco ou os hidrocarbonos voláteis das lareiras (Martin et al, 2000 e Edinboro et al, 2004).

Histológica e clinicamente, o Hipertiroidismo Felino assemelha-se ao Adenoma Tóxico dos humanos, embora a maior prevalência do envolvimento bilateral seja mais característica, como anteriormente referido, da Doença de Grave (Mooney, 2005). O tecido tiroideu adenomatoso de gatos hipertiroideus continua a crescer e mantém a sua função e aparência histológica quando transplantado para uma cobaia, bem como, quando as suas células são colocadas em culturas livres de TSH, comprovando a sua natureza autónoma. Isto é o oposto do que ocorre na Doença de Graves, onde há normalização das alterações hiperplásicas quando a glândula é transplantada, uma vez que não existem TSIs, que são os responsáveis pelo estado hipertiroideu (Peterson & Ward, 2007).

No Adenoma Tóxico dos Humanos, a investigação da patogénese da doença tem sido feita em torno do sistema de transdução da célula tiroideia e nas mutações somáticas no gene do receptor da TSH (TSHR) (Peterson & Ward, 2007).

Normalmente, a secreção de hormonas tiroideas é directamente regulada pela TSH que interage com o seu receptor na superfície das células, o que resulta na activação do receptor coplado às proteínas de ligação da guanosinatrifosfato (GTP) designadas por Proteínas G (PG) que controlam as concentrações de adenosina cíclica monofosfato (cAMP) nas células da tiróide. Nestas, a proliferação celular e a produção hormonal são controladas pelo sistema de transdução receptor - PG - sinal cAMP, o que faz com que alterações em

qualquer um destes passos possam resultar em crescimento desregulado das células da tiróide e excessiva produção de hormonas, aspectos observados nos gatos hipertiroides (Ward, Achenbach, Peterson, Drobatz & Holt, 2005).

Nos tirócitos normais, a ligação do TSH ao TSHR activa as PG que controlam os valores de cAMP através da regulação da adenilil ciclase, ou seja, as PG ligam-se ao TSHR e, podem ser estimulantes (PGs), resultando num aumento do cAMP, ou inibitórias (PGi), o que implica a diminuição do cAMP, através da activação ou inibição, respectivamente, das diferentes isoformas da adenilil ciclase. As quantidades relativas das PGs e PGi celulares determinam os valores de cAMP na célula, o que significa que, se o balanço é a favor das PGs por superprodução de PGs ou subprodução de PGi, há uma supraprodução de cAMP e uma supraactivação da célula. Isto tem sido demonstrado em Humanos com Adenoma Tóxico, onde aparece uma super ou sub produção de PGs ou PGi, respectivamente (Ward et al, 2005; Peterson & Ward, 2007).

As PG estão divididas em 4 grandes famílias, com base nas suas diferenças na subunidade e apresentam três subunidades, a α , a β e a γ , que originam sinalizações diferentes quando são activadas pelos receptores. Mutações nos genes que codificam a subunidade de PGs foram identificados em Humanos, em que os genes alterados produzem uma proteína mutante que não é influenciada pelos processos normais de regulação celular (Peterson & Ward, 2007). Assim, foram realizados estudos na população felina, em busca de algum paralelismo. A alteração da expressão da PG foi demonstrada em gatos com Hipertiroidismo, mais especificamente uma diminuição da expressão da subunidade PGi₂ e mutações no gene da PGs (Ward et al, 2005).

Em relação às mutações somáticas no gene do TSHR foram encontrados, na literatura consultada, quatro estudos que investigaram alterações no referido gene e onde apenas o mais recente encontra mutações no gene do TSHR de gatos hipertiroides, com cinco das mutações encontradas já referenciadas em casos de Hipertiroidismo Humano (Nguyen et al, 2002; Mooney et al, 2005 e Watson, Radford, Kipar, Ibarrola & Blackwood, 2005). Este estudo sugere que as mutações do TSHR podem, em alguns casos, fazer parte da patogénese do Hipertiroidismo Felino. No entanto, como não existem estudos que relacionem as proteínas mutantes na TSHR ou nas PG com o aumento da actividade da célula, a sua importância está por determinar (Peterson & Ward, 2007).

2.2.4. Oncogenes

A expressão anormal de oncogenes também foi uma hipótese colocada para a patogénese do Hipertiroidismo Felino. Proto-oncogenes foram encontrados em células normais e a sua expressão exagerada pode, eventualmente, levar a uma situação de autonomia funcional (Peterson & Ward, 2007). Deste modo, foram realizadas análises imunohistoquímicas a

partir de tecido da tiróide de gatos com Hipertiroidismo, de forma a identificar a expressão de alguns oncogenes, como c-ras (um oncogene mitogénico), bc12 (um inibidor apoptótico) e o gene p53 tumor supressor (referido em Bruyette, 2001). Um aumento da expressão foi demonstrado apenas para c-ras, gene que codifica uma GTPase implicada na transmissão de sinais extracelulares (referido em Bruyette, 2001 e Ayma, 2006). As mutações de ganho de função neste oncogene podem estar implicadas na proliferação das células dos folículos tiroideanos, apesar de também poder ser apenas um aumento da expressão de uma população celular mitogenicamente activa e não ser particular do Hipertiroidismo (Mooney, 2002 e Ayma, 2006 e Peterson & Ward, 2007).

Assim, as alterações da expressão da PG (ver Cap. 2.2.3.), tal como as mutações no c-ras podem ser causas iniciais de Hipertiroidismo, mas também podem ser uma consequência provocada por um factor iniciador ambiental ou dietético que ainda não foi identificado (Bruyette, 2001).

Nenhum dos estudos realizados até ao momento conseguiu isolar um factor dominante e isolado responsável pelo desenvolvimento do Hipertiroidismo Felino, pelo que se torna mais evidente que esta é uma doença multifactorial nos felinos. Factores circulantes, como factores auto-imunes, não parecem ter um papel na doença, embora alguns factores epidemiológicos, como o conteúdo de iodo (não de forma isolada) ou o contacto com bócios, e as mutações associadas ao TSHR e às PG tenham alguma importância na patogénese da doença (Peterson & Ward, 2007).

3. SINAIS E SINTOMAS

3.1. Sintomas descritos pelos donos (Anamnese)

As hormonas da tiróide são responsáveis por uma grande variedade de acções, incluindo a regulação da produção de calor e o metabolismo dos carboidratos, proteínas e lípidos. Também interagem com o sistema nervoso, através da estimulação da parte simpática, pelo que praticamente qualquer órgão pode estar envolvido, tornando a variedade de sinais documentados enorme (Mooney, 2005). Os animais podem assim apresentar sinais sugestivos de doença multisistémica ou sinais indicativos de alteração num único órgão (Feldman & Nelson, 2004). Deste modo, tanto o número como a severidade dos sinais clínicos variam de animal para animal e dependem da duração da condição, da capacidade do paciente em suportar as exigências do excesso de hormonas tiroideias e da presença ou ausência de afecções concomitantes noutros sistemas ou órgãos (Mooney, 2005) (Tabela 1).

Tabela 1: Sintomas observados pelos donos de gatos com Hipertiroidismo (Adaptado de Feldman & Nelson, 2004).

| Sintomas | % Gatos |
|--|---------|
| Perda de peso | 92 |
| Polifagia (PF) | 61 |
| Polidipsia/Poliúria (PD/PU) | 47 |
| Aumento da actividade/ Desassossegado | 40 |
| Sinais Gastrointestinais (diarreia, aumento da frequência, aumento do volume, esteatorreia) | 39 |
| Vômitos | 38 |
| Alterações dermatológicas (alopécia irregular, pêlo embaraçado, seco, seborreia oleosa, pele fina) | 36 |
| Sinais Respiratórios (dispneia, taquipneia, tosse, espirros) | 23 |
| Diminuição do apetite/Anorexia | 14 |
| Diminuição da actividade/letargia | 11 |
| Fraqueza | 10 |
| Tremores/ Ataques | 7 |
| Procura de locais frescos / Intolerância ao calor | 5 |
| Hematúria | 2 |
| Ventroflexão do pescoço | < 1 |

Os sinais de Hipertiroidismo são insidiosamente progressivos, o que atrasa, muitas vezes, o reconhecimento do problema pelo dono e permite que a doença progrida antes dos serviços do Veterinário serem considerados. Assim, mais de metade dos animais já apresentam sinais há mais de 6 meses antes da primeira consulta. A principal razão deste atraso é a sequência do desenvolvimento dos sinais clínicos, uma vez que os gatos hipertiroideus mantêm, numa fase inicial, um bom apetite e são activos, mudanças que, normalmente, são interpretadas como sinais de saúde e não de doença. Muitos dos sinais clínicos são ainda interpretados como normais no processo de envelhecimento. As razões que mais regularmente trazem o animal hipertiroideu ao Veterinário são a perda de peso, a PF, PD e PU, vômitos e diarreia (Tabela 1) (Feldman & Nelson, 2004).

3.1.1. Perda de peso e polifagia

A perda de peso é o sinal mais comum no Hipertiroidismo, relatado em cerca de 90% dos casos, podendo ser mais ou menos severa, com uma pequena percentagem de casos mais graves, onde os gatos se apresentam gravemente caquéticos. De facto, Boretti et al (2009) concluíram que os gatos hipertiroideus tinham um peso corporal inferior em comparação com os gatos eutiroides (Fig. 5).

Normalmente, a perda de peso ocorre de forma gradual, o que dificulta a percepção pelos donos e está, muitas vezes, associada a um aumento do apetite. Este achado é muito importante, porque, quando associado a uma perda de peso, permite uma redução importante nos diagnósticos diferenciais possíveis (Feldman & Nelson, 2004).

Como há um aumento do gasto de energia, devido ao aumento da taxa metabólica, as funções fisiológicas e o trabalho mecânico são realizadas com uma eficiência reduzida, de forma que existe a utilização de energia armazenada e o aumento do consumo de O₂. Apesar do aumento de ingestão de comida, o balanço das necessidades nutricionais mantém-se negativo, levando assim à perda de peso que pode ser acompanhada de um aumento da temperatura ou de intolerância ao calor (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney & Peterson, 2004).

3.1.2. Polidipsia e ou poliúria

Poliúria e polidipsia ocorrem em menos de 50% dos gatos com Hipertiroidismo e a sua severidade é variável. Não há nenhuma doença renal específica que seja atribuída ao hipertiroidismo, embora a azotemia seja comum entre esses animais (Feldman & Nelson, 2004). Existem vários mecanismos responsáveis por esta situação, entre os quais uma doença renal primária concomitante (que é normal num grupo de gatos idosos), o aumento do fluxo sanguíneo renal quer por acção directa das hormonas tiroideias quer pelo aumento do débito cardíaco (DC), o que leva a um aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) e diminuição das capacidades de reabsorção de água nos túbulos renais, com alterações nas concentrações de electrólitos, como hipocalemia (Thoinet, 1996 e Mooney, 2005). Também pode existir polidipsia primária, de origem psicogénica ou por acção directa das hormonas tiroideias no hipotálamo que provocam uma diminuição da secreção de ADH e pode ainda ser provocada pela maior sensibilidade do indivíduo ao calor (Chabanel, 1990 e Feldman & Nelson, 2004).

3.1.3. Hiperactividade, agressividade, tremores e nervosismo

Os sintomas neurológicos e comportamentais são inconstantes e variáveis consoante o indivíduo, podendo ir desde uma simples alteração de comportamento até à agressividade e devem-se, provavelmente, a um efeito directo das hormonas em excesso no sistema nervoso. Os sinais podem ainda reflectir um aumento da actividade adrenérgica, uma vez que, tal como na intolerância ao stress e ao calor, existe um melhoramento dos sintomas quando há um tratamento com antagonistas adrenérgicos (Feldman & Nelson, 2004).

O Hipertiroidismo está associado à hiperactividade, descrita pelos donos (em 40% dos casos), e que pode ser avaliada durante o exame clínico (detectada em 48% dos casos), em que os animais estão muitas vezes agitados, são difíceis de examinar e podem mesmo

tornar-se agressivos. Muitos deles parecem ter uma expressão ansiosa ou frenética. Alguns animais andam sem destino ou em círculos (provavelmente um reflexo do seu estado de confusão, ansiedade e nervosismo). Podem dormir menos tempo e serem facilmente acordados. Crises focais ou generalizadas epileptiformes foram descritas em poucos casos, com a diminuição ou a resolução das mesmas após o tratamento da doença (Mooney, 2005).

3.1.4. Fraqueza e letargia

A diminuição da actividade, fraqueza ou atrofia muscular, fadiga e letargia são sinais que ocorrem em menos de 15% dos animais afectados (Feldman & Nelson, 2004). Por vezes, os donos registam uma diminuição na capacidade física do animal ou cansaço após curtos períodos de actividade física e alguns hipertiroideos crónicos apresentam episódios de ataxia, enquanto outros não conseguem saltar tão bem ou tão alto como anteriormente (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney, 2005). Muitas vezes, os animais são hiperactivos e desassossegados por 6 a 18 meses antes de progredirem para uma situação de fraqueza (Feldman & Nelson, 2004).

A patofisiologia da fraqueza muscular não é clara e, possivelmente, está relacionada com a perda de peso e o estado catabólico que pode provocar uma caquexia severa e consequentemente fraqueza, obrigando mesmo à alimentação à mão pelo dono ou veterinário ou até à alimentação com sonda. Esta fraqueza também pode estar relacionada com a capacidade diminuída dos músculos dos gatos hipertiroideos em fosforilar a creatina. Na biopsia muscular, há apenas uma pequena, se alguma, inflamatória, embora atrofia e infiltração por células adiposas e linfócitos tenha sido registada. A electromiografia revela uma diminuição da duração dos potenciais de acção e um aumento da percentagem dos potenciais polifásicos (Feldman & Nelson, 2004). Fraqueza muscular extrema (ventroflexão do pescoço) raramente é encontrada e pode resultar de uma hipocalémia pelo que a monitorização das concentrações de potássio está indicada (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney, 2005). A deficiência em tiamina ou vitamina B1 também pode explicar a fraqueza muscular observada em alguns gatos hipertiroideos (Feldman & Nelson, 2004).

3.1.5. Intolerância ao calor e ao stress

Estas são alterações frequentes nos Humanos com tireotoxicose. O excesso de produção de calor pode ser manifestado como um aumento ligeiro da temperatura corporal. A tireotoxicose pode levar a um aumento da actividade adrenérgica, apesar de não existir um aumento da produção de catecolaminas, o que é explicado pelo facto de, nalguns tecidos, as hormonas tiroideias aumentarem a sensibilidade e o número dos receptores às catecolaminas. Desta forma, muitos dos efeitos induzidos pelo aumento das hormonas

tiroideias são semelhantes aos produzidos pela epinefrina, incluindo a calorigénese, a glicogénólise, a lipólise e a taquicardia (Feldman & Nelson, 2004).

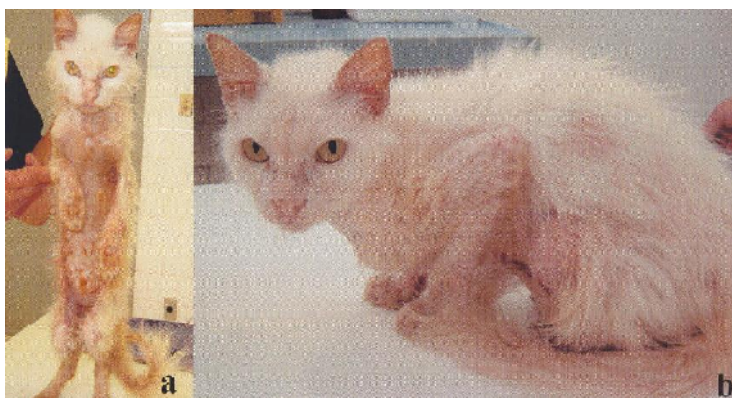
Nos animais, a intolerância ao calor aparece como um sinal que pode ser óbvio, mas é apenas observado pelos donos em cerca de 5% dos gatos afectados (Feldman & Nelson, 2004). Na verdade, um estudo indica que os gatos hipertiroides dormem mais frequentemente no chão mais fresco, em comparação com os gatos saudáveis (Olczak et al, 2004).

Além desta intolerância, muitos dos gatos hipertiroides apresentam também intolerância ao stress. Eventos como o banho, corridas breves ou a ida ao veterinário são extremamente stressantes. Os animais são extremamente frágeis, ao ponto do acto de segurar o animal para o exame físico poder levar a marcada deterioração da condição do mesmo, com stress respiratório, fraqueza e, em situações extremas, a paragem cardíaca (Feldman & Nelson, 2004).

3.1.6. Alterações dermatológicas

Nos primeiros casos de Hipertiroidismo, as alterações no pêlo dos animais eram comuns. Apesar da típica alopecia simétrica bilateral e não prurítica não ser normalmente relatada, os

Figura 5: Gato com Hipertiroidismo e alopecia ventral por lambedura excessiva (a). Note-se a emaciação e pêlo eriçado (agressividade) (b). (Cunha et al, 2008)



animais, apresentavam usualmente alopecia assimétrica abdominal e ventral, ausência dos hábitos de higiene, que levavam ao pêlo emaranhado e a seborreia ou excesso de lavagem do pêlo, com alopecia (Thoinet, 1996 e Feldman & Nelson, 2004). Os gatos de pêlo curto apresentavam mais frequentemente um pêlo baço e pouco cuidado, provavelmente

por falha de limpeza, enquanto que os gatos de pêlo comprido apresentavam-se normalmente com alopecia, bilateral assimétrica, provavelmente devido a um excesso de lavagem ou mesmo devido ao arrancamento de pêlos pelo animal (Fig. 5), como resultado da intolerância ao calor, de forma a que podemos sentir a pele quente nas áreas onde existe alopecia (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney & Peterson, 2004).

Hoje em dia, estes sintomas são mais incomuns, consequência do diagnóstico mais precoce. Para além do pêlo, há aumento do crescimento das unhas e da sua fragilidade e pode existir presença de eritemas nas mucosas e no bordo das orelhas (Thoinet, 1996 e

Mooney, 2005). Declercq & Bhatti (2005) relatam ainda um caso de calcinose em várias patas num gato com Hipertiroidismo. A patogénese proposta para a ocorrência deste sintoma, baseia-se na alteração da homeostase do cálcio e fósforo (P), com um aumento dos níveis de cálcio (hipercalcemia) ou de fósforo (hiperfosfatemia). A calcinose em várias patas tem sido normalmente descrita em animais com IRC, isolado ou com Hiperplasia da glândula paratiroideia associada, que levaria ao aumento da produção da paratormona (PTH). Neste mesmo estudo, o animal apresentava uma pododermatite severa em toda a pata e lesões na pele, mais especificamente, nódulos intactos ou ulcerados, com material de cor branca por baixo da pele intacta e que envolvia os espaços interdigitais e as almofadinhas plantares. Os autores concluíram que a calcinose seria provocada pela hiperfosfatemia secundária ao Hipertiroidismo, uma vez que, após normalização dos valores das hormonas tiroideias, houve resolução completa das alterações dermatológicas observadas.

3.1.7. Taquipneia e stress respiratório

Taquipneia e dispneia são referidas em gatos com Hipertiroidismo embora a sua prevalência tenha vindo a diminuir, como a maioria dos sinais (Mooney, 2005). Normalmente eles são observados em situações de stress, tais como, viagens, contenção, ao brincar com outros gatos ou em intervenções feitas pelo Médico Veterinário. A taquipneia é rara nos gatos e está associado a hipertermia significativa, ICC (Insuficiência Cardíaca Congestiva), doença respiratória, derrame pleural, edema pulmonar ou hipertirodismo (Feldman & Nelson, 2004). Para além das causas referidas, os sinais respiratórios podem dever-se a uma intolerância ao calor ou à fraqueza dos músculos respiratórios, descrita em animais com hipocalcemia, ao aumento da resistência das vias aéreas, e embora raro, à compressão traqueal devido ao aumento da tiróide (Mooney, 2005 e Syme, 2007).

A combinação da fraqueza dos músculos respiratórios e o aumento da produção de dióxido de carbono (CO₂) leva à diminuição da capacidade vital, da *compliance* pulmonar e aumento da ventilação-minuto, aumentando a resposta ventilatória à hipoxémia e à hipercapnia, o que explica a ocorrência dos sinais (Feldman & Nelson, 2004).

3.1.8. Sinais gastrointestinais

Os sintomas mais comuns relacionados com o tracto gastrointestinal (TGI) são a polifagia e a perda de peso (como anteriormente referido). Além destes existem outros, com menor incidência, como o vómito ou o aumento da frequência de defecação, em que as fezes se apresentam moles, volumosas e com um cheiro desagradável. A anorexia, que muitas vezes é alternada com períodos de apetite normal ou aumentado e a diarreia líquida, são menos

frequentes e, quando presentes, estão normalmente associadas a gatos com hipertiroidismo severo ou a animais com problemas intestinais concomitantes (Feldman & Nelson, 2004).

Gatos com Hipertiroidismo Apático normalmente exibem anorexia parcial ou completa e, apesar de estar relatado nos humanos a dor abdominal, este sintoma é raro nos felídeos (ver Cap. 3.1.9.) (Thoinet, 1996 e Mooney, 2005).

O vômito pode ser resultado de uma distensão gástrica aguda, provocada pela ingestão rápida da comida ou pela ingestão de comida em excesso, mas também pode ocorrer devido a uma estimulação directa dos quimiorreceptores do centro do vômito (CTZ). Ele é mais comum em gatos hipertiroídeos que habitam em abrigos já que o ambiente obriga à ingestão rápida de comida (Feldman & Nelson, 2004).

O aumento da frequência de defecação e a diarreia devem-se à polifagia, à má absorção, ao aumento da mobilidade intestinal, com rápido esvaziamento gástrico que é provocado pelo excesso de hormonas que actuam na actividade parassimpática do intestino e que resultam no encurtamento do trânsito no intestino delgado e grosso (Thoinet, 1996 e Feldman & Nelson, 2004).

A esteatorreia é observada em muitos gatos hipertiroídeos e pode ser resultado de várias situações, como a malabsorção ou a polifagia. Má absorção com aumento da excreção fecal de gorduras ocorre em aproximadamente 25% dos casos de tireotoxicose nos humanos e é menos comum nos gatos hipertiroídeos. O excesso de ingestão de gorduras e as alterações reversíveis da função exócrina pancreática, com diminuição até 50% da secreção de tripsina pancreática, provocado pela semelhança das propriedades das hormonas tiroideias com as catecolaminas, contribui para a diarreia. Para além disto, a percentagem média de digestibilidade lipídica parece substancialmente reduzida nos gatos hipertiroídeos. A polifagia que existe nestes animais aumenta a quantidade de gordura ingerida pelo que, como a percentagem de gordura absorvida se mantém inalterada, há uma esteatorreia mais marcada (Feldman & Nelson, 2004).

3.1.9. Diminuição do apetite (Hipertiroidismo Apático)

Hipertiroidismo Apático é uma forma incomum de tireotoxicose, observada em cerca de 14% dos gatos (Feldman & Nelson, 2004). Em alguns casos, os gatos eram polifágicos meses antes da progressão para a anorexia completa ou parcial, e a hiperactividade é substituída por depressão, de forma que a perda de peso se mantém e há progressiva deterioração do animal, que está extremamente doente (Feldman & Nelson, 2004).

Em Medicina Humana, este termo é utilizado apenas para pacientes com sinais induzidos por excesso de hormonas tiroideias, particularmente sinais cardíacos severos como fibrilhação e ICC, e onde não se inclui pacientes com doenças concomitantes (Mooney, 2005). Em gatos a distinção nem sempre é feita, uma vez que a maioria dos gatos com

Hipertiroidismo Apático sofrem de Insuficiência Renal (IR), Doença Cardíaca (com arritmias ou ICC) ou neoplasia, que complica o estado do animal (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney, 2005). Uma pequena percentagem tem ainda pronunciada ventroflexão da cabeça e do pescoço, que pode ser o resultado de deficiência em tiamina, hipocalcemia ou simplesmente uma severa fraqueza muscular (ver Cap. 3.2.6.) (Feldman & Nelson, 2004).

3.2. Exame Físico

Muitos dos sintomas descritos pelos donos são também observados pelo Veterinário. Algumas alterações são mais óbvias e preocupantes para os donos do que para o clínico, como a perda de peso ou a ocorrência de alopecia, enquanto que outras são mais óbvias para o Veterinário, como a hiperactividade (Feldman & Nelson, 2004) (Tabela 2).

Tabela 2: Sinais no Exame Físico associados ao Hipertiroidismo nos gatos (adaptado de Feldman & Nelson, 2004).

| Sinais | % de Gatos |
|---|------------|
| Tiróide palpável | 91 |
| Magreza | 71 |
| Taquicardia (>240 batimentos por minuto - bpm) | 48 |
| Hiperactividade/Dificuldade ao exame | 48 |
| Sopro cardíaco | 41 |
| Alterações dermatológicas (alopecia assimétrica, pêlo seco, embaraçado, seborreia oleosa e pele fina) | 36 |
| Rins pequenos | 26 |
| Aumento da temperatura rectal | 14 |
| Ruído de galope à auscultação | 12 |
| Facilmente nervoso | 12 |
| Desidratado/Aparência caquética | 11 |
| Comportamento agressivo | 8 |
| Batimentos cardíacos prematuros | 8 |
| Aumento do crescimento das unhas | 2 |
| Depressão/Fraqueza | 2 |
| Ventroflexão do pescoço | <1 |

3.2.1. Sinais cardiovasculares

Sinais cardiovasculares são comuns em gatos com Hipertiroidismo e, frequentemente, são os mais significativos durante o exame clínico (Bruyette, 2001). As alterações mais comuns são a taquicardia sinusal, um forte choque pré-cordial e um sopro sistólico (Ayma, 2006). Entre as outras alterações cardíacas identificadas constam os batimentos prematuros, ruído

de galope e pulso femoral hipercinético (Syme, 2007). Menos frequentemente aparecem as arritmias, particularmente arritmias ectópicas atriais e ventriculares (Mooney & Peterson, 2007). Como muitos dos sinais indicativos de doença cardíaca estão também associados ao Hipertiroidismo, os clínicos devem ter em atenção este facto quando encontram achados cardíacos em animais idosos (Feldman & Nelson, 2004).

O Hipertiroidismo pode induzir uma grande variedade de distúrbios cardíacos, mais frequentemente cardiomiopatias, nomeadamente a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) ou a cardiomiopatia dilatada (CMD) (Feldman & Nelson, 2004). A complicação mais grave é a ICC secundária, e que, quando acontece, está mais frequentemente associada ao ruído de galope, ao derrame pleural e ao edema pulmonar (tosse, dispneia, sons cardíacos diminuídos) e ascite (Mooney & Peterson, 2004).

O mecanismo exacto para as anomalias cardíacas não é claro, mas parece envolver uma combinação da acção directa do excesso de hormonas no coração, das alterações cardíacas que ocorreram de forma a compensar as mudanças nos tecidos periféricos e das interacções entre as hormonas tiroideias e o sistema nervoso simpático (SNS), que provocam o aumento directo da actividade do SNS e o aumento da resposta cardiovascular à estimulação normal simpática, uma vez que as hormonas tiroideias aumentam o número e sensibilidade dos receptores das catecolaminas (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney, 2005). Parece que o factor determinante para a origem da insuficiência cardíaca é a duração e não a intensidade do Hipertiroidismo (Thoinet, 1996).

Ao nível dos vasos, observamos uma diminuição da resistência arterial periférica por efeito directo da T_3 no músculo liso ou ainda pela acção das catecolaminas, mais precisamente pela acção da adrenalina, nos receptores α_2 , que provoca um aumento considerável dos débitos sanguíneos musculares e cutâneos (Chabanel, 1990; Thoinet, 1996 e Connolly, Guitian, Boswood & Neiger, 2005). Isto vai estimular o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), levando ao aumento do volume plasmático, juntamente com o aumento da secreção de eritropetina, o que origina uma sobrecarga de volume (Feldman & Nelson, 2004; Connolly et al, 2005 e Henik et al, 2008).

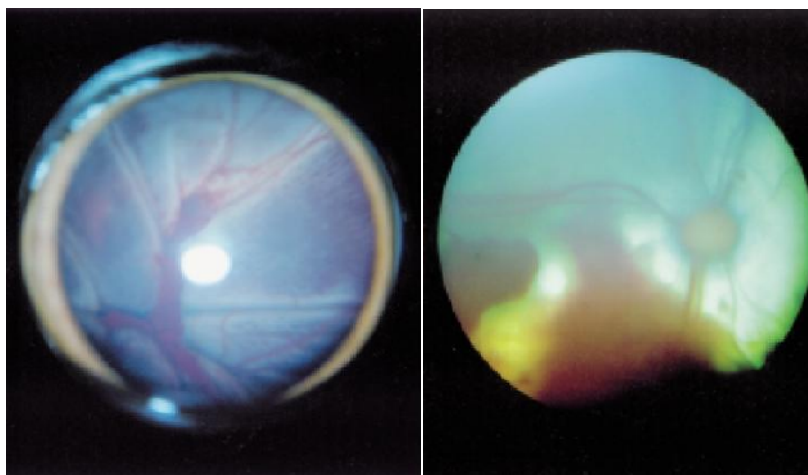
Os sopros são normalmente resolvidos após terapêutica adequada para o Hipertiroidismo. Eles eram geralmente atribuídos a uma regurgitação da mitral ou da tricúspide secundária, mas hoje em dia pensa-se que sejam provocados por obstrução dinâmica do cone de saída do ventrículo esquerdo ou direito (Syme, 2007).

3.2.2. Lesões oftalmológicas

Existe uma série de alterações oftalmológicas que podem ser encontradas em animais hipertiroideos e que, normalmente, estão relacionados com hipertensão arterial (Fig.6). Apesar das lesões na retina não serem frequentes, podemos encontrar descolamento da

retina completo ou parcial, prevalência de linhas de sutura do cristalino proeminentes, depósitos não pigmentados da cápsula posterior do cristalino, anel hiperreflectivo que rodeia o nervo óptico e hiperpigmentação da *area centralis* e, ainda, hemorragia, edema e degenerescência da retina que pode resultar em cegueira, embora esta não esteja, normalmente, presente durante o exame clínico, em gatos com Hipertiroidismo (Bruyette, 2001).

Figura 6: Alterações oftálmológicas secundárias a hipertensão arterial (van de Sandt et al, 2003).



Legenda: No lado direito observe-se o descolamento da retina completo, com hemorragia retrolateral. No lado esquerdo note-se retinopatia hipertensiva com hemorragias subretinais.

Apesar de não existir, segundo um estudo, uma maior frequência de anomalias oftálmológicas em gatos hipertiroides quando comparados com os gatos eutiroides, Maggio, de Francesco & Atkins (2000) reafirmam a importância do hipertiroidismo no diagnóstico diferencial de gatos trazidos ao veterinário para tratamento de cegueira aguda, edema, hemorragia ou descolamento da retina, devendo ser realizada a medição da pressão arterial e o exame com fundoscópio em gatos com risco de sofrerem de hipertensão, como são os animais com Doença Renal pré-existente, com hipertiroidismo ou com idade superior a 10 anos.

3.2.3. Tiróide palpável (Bócio)

No estudo realizado por Leav e os seus colegas, em 1976, os tumores multinodulares adenomatosos não estavam associados ao aumento da tiróide mas, ao longo dos anos, tem sido demonstrado a presença de uma glândula aumentada e palpável na maioria dos gatos hipertiroides (Feldman & Nelson, 2004).

A palpação da tiróide faz parte do exame clínico normal e pode ser uma ajuda importante para o diagnóstico de Hipertiroidismo numa fase inicial, prevenindo assim o desenvolvimento de complicações (Paepe et al, 2008). A palpação da tiróide está indicada para todos os gatos com mais de 7 anos de idade, independentemente do motivo da

consulta, e a todos os animais com menos de 7 anos e com sinais compatíveis com a doença (Melian, 2007). Ela é particularmente proveitosa quando os animais apresentam os valores de concentrações séricas de T_4 total (TT_4) dentro dos valores de referência, devido às flutuações fisiológicas das hormonas da tiróide ou porque há supressão da produção dessas mesmas hormonas por outras doenças concomitantes (ver Cap. 4.2.1.2.) (Paepe et al, 2008).

Assim, o aumento de um ou mais lobos da tiróide é detectado pela palpação em mais de 90% dos casos de hipertiroidismo. Com a progressão da doença e uma maior experiência do clínico, a detecção aumenta para 95% (Mooney, 2005). Os lobos estão

Figura 7: Gato com massa cervical.(Foto original)



envolvidos por tecido de forma mais ou menos livre, e, por isso, à medida que crescem em tamanho e peso, devido à hiperplasia adenomatosa ou à neoplasia da tiróide, tendem a migrar ventralmente, na direcção do tórax, podendo ocasionalmente ficar no mediastino anterior (Feldman & Nelson, 2004). O tecido ectópico tiroideu, que também pode provocar a doença, pode estar localizado desde a base da língua até à base do coração (Mooney & Peterson, 2004).

Por vezes, a tiróide é visível mas, na maioria dos casos, é necessária a palpação (Fig.7) (Mooney, 2005). A palpação da tiróide é um exame muito subjectivo, uma vez que não existe um protocolo estabelecido, ou seja, existem variações entre as técnicas utilizadas, entre as pessoas que vão realizar essas mesmas técnicas e mesmo entre as classificações utilizadas durante a palpação, pelo que o exame deve ser feito e interpretado com cuidado (Norsworthy, Adams, McElhaney & Milios, 2002b e Paepe et al, 2008). A ultrasonografia aparece, muitas vezes, como exame complementar da palpação, permitindo uma estimativa adequada do volume e da morfologia da glândula (ver Cap. 4.5.4) (Paepe et al, 2008).

A palpação da tiróide no gato é idêntica à palpação dos gânglios linfáticos poplíteos (são utilizados o polegar e o indicador) e existem duas técnicas descritas, a técnica clássica e a técnica descrita por Norsworthy et al (2002b), que é mais recente (Paepe et al, 2008).

Na primeira técnica, o gato deve ser contido de modo a ficar sentado sendo importante evitar a hiperextensão do pescoço, já que os lobos da tiróide podem ficar “submersos” no músculo ou serem desviados retrotraquealmente (Mooney, 2005). Na técnica mais recente, o clínico posiciona-se atrás do animal que está ou sentado ou em decúbito esternal e com a cabeça levantada, que é virada para a esquerda ou para a direita pelo Veterinário (Norsworthy et al, 2002b).

A tiróide é sentida como um nódulo móvel subcutâneo correspondendo normalmente à metade do linfonodo poplíteo do gato (Thoinet, 1996). O nódulo pode ser evidenciado através da mudança de posição da cabeça e pela repetição da palpação, duas a três vezes (Cunha et al, 2008). A tricotomia da zona ventrocervical e o humedecimento da pele com álcool pode ajudar na visualização de pequenos nódulos móveis (Mooney & Peterson, 2004). Quando queremos tentar palpar uma tiróide com uma posição intra-torácica, o animal deve ser segurado verticalmente, com a cabeça virada para baixo (Mooney & Peterson, 2004).

Paepe et al (2008) tentaram registrar quais as diferenças entre as duas técnicas acima descritas, concluindo que apesar das duas poderem ser utilizadas para a detecção de bócio, a técnica clássica é preferida, embora a técnica de Norsworthy et al seja mais adequada para saber qual o lado envolvido, no caso de doença unilateral. Em relação ao valor utilizado nas medições realizadas, Boretti et al (2009) concluem que é indiferente utilizar o tamanho do maior lobo palpado no animal ou a soma dos lobos palpados, uma vez que o aumento das concentrações de T_4 varia de forma idêntica nas duas situações.

A presença de uma massa cervical não é patognomónica de Hipertiroidismo, uma vez que as massas cervicais podem estar associadas a um aumento dos gânglios linfáticos, mucocelos salivares, abscessos, quistos (quisto tiroideu, quisto do canal tireoglosso, quisto braquial e quisto paratiroideu), hiperplasia das glândulas paratiroideias ou da tiróide ou neoplasia (adenoma da tiróide ou adenocarcinoma, adenoma das glândulas paratiroideias ou adenocarcinoma e carcinoma das células escamosas) (Hofmeister et al, 2001 e Mooney, 2005).

Norsworthy et al (2002b) registaram uma tiróide palpável em gatos eutiroideus, pelo que a presença de bócio, por si só, é um indicador fraco da existência de Hipertiroidismo clínico. Deste modo, podemos observar situações de bócio não funcional, em que a tiróide apresenta histologicamente regiões com hiperplasia adenomatosa ou com adenomas, mas sem sinais clínicos de hipertiroidismo e com valores de TT_4 dentro dos valores de referência (Norsworthy, Adams, McElhaney & Milios, 2002a). Na maioria dos casos, os animais com lesões adenomatosas não funcionais acabam por progredir para uma situação de lesões funcionais e, assim, para uma situação de Hipertiroidismo clínico que, desta forma, aparece como uma doença gradual e progressiva. Os autores destes dois estudos (Norsworthy et al, 2002a e 2002b) concluem que qualquer aumento da tiróide é um risco potencial e, como tal, a vigilância e realização de controlos regulares é importante. Boretti et al (2009) não descartam, no entanto, a possibilidade de tal ocorrer, porque as alterações não funcionais serão mais comuns nos gatos idosos, tal como ocorre nos humanos, uma vez que no seu estudo encontraram uma prevalência elevada de gatos eutiroideus com tiróide palpável (76,4%).

3.2.4. Desidratação, caquexia e fraqueza

Tal como a maioria dos sinais relacionados com a doença, também a caquexia e a desidratação têm diminuído de incidência durante o exame clínico. Muitos dos animais caquéticos parecem, de forma errônea, moderadamente desidratados devido a uma progressiva perda de elasticidade e de turgidez da pele provocada, não pela desidratação, mas sim pela perda de peso severa (Feldman & Nelson, 2004). Isto é particularmente importante se se inicia fluidoterapia, que deve ser vigiada (Thoinet, 1996).

A fraqueza, que pode aparecer associada à caquexia, é sinal de Hipertiroidismo crónico ou da existência de uma doença concomitante. Ela pode ser resultado de doença crónica, de atrofia muscular, de disfunção cardíaca, ou secundária a uma grande variedade de problemas, como afecções renais ou gastrointestinais ou ainda a deficiência em tiamina ou de potássio (hipocalemia) (Feldman & Nelson, 2004).

3.2.5. Rins pequenos

Uma diminuição do tamanho dos rins à palpação não é sugestivo ou consistente com Hipertiroidismo Felino. No entanto, tanto a tireotoxicose como a IRC podem estar associados com polidipsia, poliúria, perda de peso, vômito e anorexia. Assim, como muitos animais idosos tem hipertiroidismo com doença renal concomitante, quando há aparecimento deste sinal, bem como de outros sinais de IRC num animal idoso deve ser feito sempre o despiste para a ocorrência de Hipertiroidismo concomitante (Feldman & Nelson, 2004).

3.2.6. Ventroflexão da cabeça (Deficiência em tiamina ou em potássio)

Um pequeno número de gatos hipertiroideos tem ventroflexão pronunciada da cabeça. Esta anomalia, apesar de rara, é surpreendente quando presente (Fig.8). A cabeça de um gato afectado pode ser facilmente levantada, mas retoma imediatamente a sua posição anormal

quando é largada. Os sinais usualmente

Figura 8: Gato com Hipertiroidismo e extrema caquexia e ventroflexão do pescoço (Cunha et al, 2008).



observados em associação com este sinal são a anorexia, ataxia moderada e midríase, consistentes com deficiência em tiamina (vitamina B1) ou em potássio. Ela também tem sido observada em gatos hipertensos, mas ainda não se sabe se existe uma relação causa-efeito entre os dois problemas (Feldman & Nelson, 2004). A poliúria, malabsorção, diarreia, vômitos e anorexia observados nesta doença

podem originar uma deficiência de tiamina que provoca lesões na matéria cinzenta periventricular do tronco cerebral, arquicerebelo e do córtex cerebral ou uma deficiência em potássio (Feldman & Nelson, 2004).

3.3. *Thyroid storm*

Nos seres humanos uma forma de tireotoxicose aguda é chamada de *thyroid storm* e representa uma mortalidade significativa nos serviços de emergência. Ela é rara e os seus sinais podem passar despercebidos não estando tão bem descrita em Veterinária, embora tireotoxicose aguda seja observada em gatos, e também em cães com carcinomas funcionais ou com sobredosagem de suplementação da hormona da tiróide (Ward, 2007).

A *thyroid storm* é uma síndrome com patogénese desconhecida, mas com múltiplos factores envolvidos, apresentando, normalmente, um evento desencadeante associado, que pode ser um aumento agudo de hormonas tiroideias circulantes, provocado ou pela retirada abrupta de metimazol ou outro fármaco antitiroideu, ou pela iodoterapia, tiroidectomia, palpação da tiróide, administração de compostos iodados ou ingestão inapropriada de hormonas tiroideias sintéticas. Pode ainda ser desencadeada por factores associados com doenças não tiroideias, como o stress, infecção, cirurgia não tiroideia, trauma, doença tromboembólica e acidentes vasculares. Nos gatos os promotores mais comuns incluem iodoterapia, cirurgia tiroideia ou palpação vigorosa, que resulta em destruição de células da tiróide e libertação de hormonas para a circulação (Ward, 2007).

Esta síndrome identifica-se pela exacerbação dos sinais clínicos da tireotoxicose, com taquipneia, taquicardia, hipertermia, stress respiratório, sopros cardíacos, arritmias (normalmente ruído de galope), alterações à auscultação respiratória (fervores, que indicam edema pulmonar ou derrame pleural, por vezes associado com ICC), cegueira súbita (e outros sinais associados a hipertensão severa), fraqueza muscular severa e ventroflexão do pescoço (normalmente associada a hipocalcemia), função motora dos membros ausente como resultado de tromboembolismo, anomalias neurológicas e morte súbita (Ward, 2007).

O tratamento da *thyroid storm* é obtido através do controlo de quatro parâmetros: redução da produção e secreção de hormonas da tiróide, redução ou eliminação dos efeitos periféricos das hormonas, fornecimento de suporte sistémico e identificação e eliminação do factor precipitante (Ward, 2007).

3.4. Carcinoma da tiróide

Os animais afectados com neoplasia maligna apresentam um quadro semelhante aos animais com neoplasia benigna ou hiperplasia. Entre os sinais mais evidentes inclui-se: palpação de massas múltiplas ao nível do pescoço e sinais de metástases distantes, principalmente a nível pulmonar. Durante a tiroidectomia, o tecido apresenta sinais de

malignidade (invasão dos tecidos periféricos) e, normalmente, há rápida recorrência após tireoidectomia bilateral ou iodoterapia (Mooney & Peterson, 2004).

4. DIAGNÓSTICO

Para além do exame físico e da recolha da história pregressa, existe uma variedade de exames complementares de diagnóstico que são recomendados na avaliação de gatos com suspeita de Hipertiroidismo. Hoje em dia, devido a uma maior atenção e, consequentemente, a um diagnóstico mais precoce, os gatos são menos sintomáticos quando comparados com 10 a 15 anos atrás, o que tem impacto na eficácia dos testes laboratoriais que são utilizados para confirmar o diagnóstico, uma vez que as alterações são mais subtis e há uma maior possibilidade de se ocultar a doença (Mooney, 2005).

Tabela 3: Diagnósticos diferenciais para Hipertiroidismo (adaptado de Feldman & Nelson, 2004)

| Diagnósticos diferenciais | Sinais clínicos comuns com Hipertiroidismo |
|---|--|
| Doenças endócrinas não-tiroideias | |
| Diabetes <i>mellitus</i> | PD, PU, polifagia, perda de peso |
| Hiperadrenocorticism (raro) | PD, PU, polifagia, perda de peso |
| Diabetes <i>insipidus</i> (raro) | PD, PU, perda de peso moderado |
| Acromegália (raro) | PD, PU, polifagia |
| Doença Renal | PD, PU, perda de peso, anorexia, BUN elevado |
| Doença cardíaca | |
| Cardiomiopatia Hipertrófica | Stress respiratório, perda de peso, taquicardia, sopros, arritmias (as alterações radiográficas, electrocardiográficas e ecocardiográficas não são específicas do Hipertiroidismo) |
| Cardiomiopatia congestiva | |
| Arritmia idiopática | |
| Doença GI | |
| Insuficiência pancreática exócrina | Fezes volumosas, com cheiro nauseabundo, perda de peso, polifagia |
| Doença GI difusa: | |
| Inflamatória (IBD) | Diarreia, Vômitos, anorexia, perda de peso crónica |
| Neoplasia (incluindo o linfossarcoma) | |
| Hepatopatia: | |
| Inflamatória | Enzimas hepáticas elevadas |
| Neoplasia | |
| Doença pulmonar | Stress respiratório, taquipneia |
| Legenda: PD - polidipsia; PU - poliúria; GI - Gastrointestinal; BUN - Ureia; IBD - Inflamação crónica intestinal | |

Quando se investiga a possibilidade do animal sofrer de Hipertiroidismo é importante considerar os diferentes diagnósticos possíveis e observar as possíveis interações entre

doenças múltiplas. Isto deve-se ao facto do Hipertiroidismo ser, normalmente, observado em gatos idosos, grupo de pacientes que, frequentemente, apresenta mais do que uma afecção (ver Cap.5). Assim sendo, Diabetes *Mellitus*, Doença renal, Síndromes de malabsorção, Acromegalia e Hiperadrenocorticismo são provavelmente os diagnósticos diferenciais mais importantes (Tabela 3) (Gunn-Moore, 2005).

Os exames mínimos a realizar, quando há suspeita de Hipertiroidismo, são um hemograma completo, exames bioquímicos sanguíneos, urianálise e medição da concentração de T₄ Total (Feldman & Nelson, 2004).

4.1. Hemograma, bioquímicas sanguíneas e urianálise

Um Hemograma completo, bioquímicas sanguíneas e urianálise e os seus resultados podem revelar-se úteis para suportar o diagnóstico ou eliminar outras doenças (Tabela 4) embora, por vezes, o seu significado clínico seja difícil de interpretar, devido a essas mesmas doenças concomitantes (Tabela 4) (Mooney, 2001).

Tabela 4: Anomalias laboratoriais encontradas em gatos hipertiroides (adaptado de Feldman & Nelson, 2004).

| Parâmetro | % Gatos | Parâmetro | % Gatos |
|-------------------------------|---------|--------------------------|---------|
| Hemograma | | Aumento da creatinina | 23 |
| Eritrocitose | 39 | Hiperfosfatemia | 18 |
| Aumento do MCV | 27 | Anomalias electrolíticas | 11 |
| Leucocitose | 19 | Hiperbilirrubinemia | 3 |
| Linfopenia | 22 | Hiperglicemia | 5 |
| Eosinopenia | 13 | Urianálise | |
| Bioquímicas sanguíneas | | DU > 1,035 | 63 |
| Aumento do ALT | 85 | DU < 1,035 | 4 |
| Aumento do FAZ | 62 | Glicosúria | 4 |
| Azotemia | 26 | Inflamação/Infecção | 2 |

Legenda: MCV - Macrocitose; ALT - Alaninaaminotransferase; FAS - Fosfatase Alcalina a 25°C; DU - Densidade Urinária.

4.1.1. Hemograma

As alterações hematológicas têm pouco valor diagnóstico, embora a eritrocitose (aumento do hematócrito, do número de eritrócitos e da concentração de hemoglobolína) e macrocitose moderada sejam comuns (Mooney, 2005). Pensa-se que estas alterações resultem do aumento da produção de eritropoetina, devido a um aumento do consumo de oxigénio ou por estimulação da medula óssea, realizada directamente pelas hormonas da

tiróide ou secundariamente, pela activação beta-adrenérgica (Mooney, 2005 e Feldman & Nelson, 2004).

Existem estudos onde as alterações ao nível dos glóbulos vermelhos são mínimas e onde a macrocitose aparece apenas em cerca de 20% dos animais afectados (Mooney, 2005).

A anemia é rara e quando ocorre está, normalmente, associada a Hipertiroidismo em estágio grave, onde há exaustão da medula óssea e deficiência de ferro ou de um outro micronutriente (Mooney, 2005). Um aumento na incidência de corpos de Heinz ocorre em animais com Hipertiroidismo e, em relação a outras doenças, eles aparecem com menor tamanho e em menor número (Mooney, 2005). No caso de anemia, a sua causa deve ser estabelecida antes da instituição do tratamento, já que pode estar associada a uma doença concomitante (Feldman & Nelson, 2004).

Na tireotoxicose humana, a contagem de plaquetas aparece normal. Contudo, gatos com Hipertiroidismo têm plaquetas de maior tamanho em relação a gatos sãos (Mooney, 2005). Um estudo refere a presença de trombocitopenia imuno-mediada secundária a hipertiroidismo num gato (Kohn, Linden & Leibold, 2006).

Alterações no leucograma não são incomuns no Hipertiroidismo mas são inespecíficas. Contudo, as mais frequentes incluem leucocitose, neutrofilia, linfopenia e eosinopenia, reflectindo provavelmente uma resposta ao stress. Eosinofilia e linfocitose estão também descritas num pequeno número de casos, ocorrendo provavelmente devido a uma diminuição do cortisol disponível, causado pelo excesso de hormonas tiroideias em circulação (Mooney, 2001).

4.1.2. Bioquímicas sanguíneas

4.1.2.1. Parâmetros de coagulação

Apesar de problemas de hemorragias, coagulação ou trombozes não estarem descritos nos gatos, já foram observadas algumas alterações (Feldman & Nelson, 2004).

A concentração do factor VIII está frequentemente aumentada, provavelmente, devido ao aumento da actividade adrenérgica o que pode predispor o gato para uma trombose intravascular, constituindo assim factor agravante para o aparecimento de tromboembolismo, sobretudo se existir uma CMH concomitante (Chabanel, 1990 e Feldman & Nelson, 2004). Um estudo observou alterações nos parâmetros em três gatos hipertiroides, sendo que um dos pacientes apresentava aumento do tempo de protrombina, facto atribuído a uma diminuição da absorção de gorduras, observada em animais com Hipertiroidismo ou com doença gastrointestinal concorrente (referido em Shiel & Mooney, 2007).

4.1.2.2. Enzimas hepáticas

As anomalias bioquímicas mais importantes observadas em gatos com Hipertiroidismo são o aumento da actividade das enzimas hepáticas, que inclui a ALT, a AST (Aspartato aminotransferase), a FAS, a GGT (Gama-glutamilttransferase) e a LDH (Lactase desidrogenase) (Tabela 4) (Mooney, 2005). Apesar da sua etiologia ser desconhecida, cerca de 90% dos casos têm, pelo menos, uma destas enzimas aumentada e, em 75% dos casos, tanto a ALT como a FAS estão amplificadas (Berent, Drobatz, Ziemer, Johnson & Ward, 2007). Este aumento é habitualmente ligeiro a moderado, ou seja, de 100-400 UI/L, nos casos de Hipertiroidismo moderado, podendo estar mesmo normal nos casos de Hipertiroidismo ligeiro, mas aumentos superiores a 500 UI/L, com concentrações séricas das hormonas tiroideias moderadamente elevadas, exigem uma avaliação cuidadosa da função hepática, com indicação para realização de ecografia abdominal e biópsia hepática já que podem estar presentes doenças hepáticas concomitantes importantes, como colangiohepatites ou linfossarcoma (Feldman & Nelson, 2004 e Lobo, 2004). Em contrapartida, Berent et al (2007) não consideram necessário a realização de exames hepáticos invasivos e dispendiosos, mesmo quando os níveis enzimáticos se apresentam muito aumentados.

Existem estudos que relacionam a concentração de FAS e ALT com a concentração de T_4 , referindo que, à medida que se atinge um estado de eutiroidismo, os níveis destas enzimas diminuem (Shiel & Mooney, 2007).

As explicações sugeridas para estas alterações hepáticas incluem lipidose hepática, malnutrição, ICC, infecções, anoxia hepática e efeitos tóxicos directos das hormonas da tiróide no fígado (Mooney, 2005 e Gunn-Moore, 2005).

Têm sido também demonstradas outras fontes para o aumento das enzimas, como no caso da FAS, em que não só o fígado mas também o osso contribuem para o seu aumento, nos gatos hipertiroides, uma vez que nos gatos eutiroides a única isoenzima identificada é a FAS do fígado, ao contrário dos animais com a doença, onde as duas isoenzimas estão presentes (referido em Bruyette, 2001). Na realidade, a isoenzima óssea pode constituir mais de 30% da actividade total da FAS, chegando mesmo até 80%, o que demonstra o papel do hipertiroidismo na remodelação óssea (Bruyette, 2001 e Shiel & Mooney, 2007). Este aumento da FAS óssea sugere uma activação osteoblástica (Schenck, 2007).

4.1.2.3. Creatinina e urémia e taxa de filtração glomerular

Uma azotemia moderada parece ser habitual, ocorrendo entre 25 a 70% dos casos (Mooney, 2005). Apesar de tais valores não serem incomuns num grupo de gatos idosos, ainda não foi descoberto um mecanismo único para o seu desenvolvimento em gatos hipertiroides (Mooney & Peterson, 2004 e Feldman & Nelson, 2004). As hormonas da

tiróide têm acção diurética, o que prejudica a capacidade de concentrar a urina, existindo um aumento do fluxo renal sanguíneo total e uma diminuição da capacidade de concentração (Feldman & Nelson, 2004). O aumento dos valores da ureia pode ser provocado pelo aumento do catabolismo proteico, pela diminuição da perfusão renal devido a insuficiência cardíaca, a dano renal induzido pela hipertensão sistémica ou ainda a IRC concomitante (Feldman & Nelson, 2004; Gunn-Moore, 2005 e Mooney, 2005).

No entanto, a circulação sanguínea renal, a taxa de filtração glomerular e a capacidade de secreção e reabsorção dos túbulos renais estão normalmente aumentadas nos gatos com hipertiroidismo (Feldman & Nelson, 2004), pelo que, muitas das vezes, não existe azotemia e as concentrações de creatinina estão significativamente mais baixas do que o normal para a respectiva faixa etária, factor observado por Boretti et al (2009). Isto também pode estar relacionado, não com um efeito da tireotoxicose na secreção tubular de creatinina, até porque, tal não é considerado que ocorra em gatos, mas sim com a perda de massa muscular ou com a diminuição da sua formação e, consequentemente, com a redução da taxa de formação de creatinina (Mooney, 2001). Devido ao aumento da ureia e diminuição de creatinina, o ratio ureia creatinina (Ru/c) está aumentado nos animais hipertiroides, normalizando os seus valores com o tratamento (Syme, 2007).

Por outro lado, a ureia também pode diminuir com o aumento da TFG. De facto, a maioria dos estudos mostra concentrações de ureia inferiores às obtidas após o tratamento desta afecção endócrina, tal como acontece para a creatinina (referido em Syme, 2007). Assim, torna-se importante determinar a TFG, uma vez que é um parâmetro mais sensível da função renal (Vandermeulen et al, 2008). A TFG está normalmente aumentada no Hipertiroidismo, como já foi demonstrado por Vandermeulen et al (2008), facto que se deve ao aumento do débito cardíaco e à vasodilatação das arteríolas aferentes renais (Shiel & Money, 2007). A TFG encontra-se inversamente relacionada com a ureia e a creatinina, de forma que à medida que ela desce, os valores de ureia e creatinina aumentam, o que já foi demonstrado em todas as modalidades de tratamento (Shiel & Mooney, 2007 e Syme, 2007).

Existem vários métodos para determinar a TFG, tal como os testes de *clearance* urinária, de *clearance* plasmática e os métodos exponenciais. O método de referência para a determinação de TFG é a *clearance* urinária da inulina, mas apresenta muitas limitações em Medicina Veterinária (Vandermeulen et al, 2008). Como alternativas aparecem o teste de *clearance* plasmática do iohexol e a *clearance* plasmática da creatinina exógena (PECCT) que são mais fáceis de aplicar num contexto clínico, permitindo a determinação da TFG com um stress mínimo para os animais (van Hoek et al, 2008b).

4.1.2.4. Marcadores do metabolismo ósseo

O Hipertiroidismo provoca alteração no metabolismo ósseo, caracterizado pelo aumento da actividade osteoblástica e osteoclástica, com predomínio para a reabsorção óssea, causando desse modo uma diminuição da massa óssea (Cardoso, Costa, Muniz, Melussi & Valério, 2008).

Os marcadores bioquímicos da remodelação óssea podem ser divididos em marcadores de formação e marcadores de reabsorção óssea. Nos primeiros estão incluídos a osteocalcina, a FAS Total e a FAS óssea e o péptido carboxiterminal do procolagénio tipo I (PICP) e, no segundo grupo, encontramos o telopéptido carboxiterminal do colagénio tipo I (ICTP), a deoxipiridinolina (U-DPD) e a porção carboxiterminal do procolagénio I (CTX), entre outros (Cardoso et al, 2008). Nos humanos com Hipertiroidismo, tanto os marcadores de formação como os de reabsorção estão aumentados (Schenck, 2007).

As concentrações séricas de osteocalcina estão aumentadas no Hipertiroidismo. Cardoso et al (2008) demonstraram que este aumento está positivamente correlacionado com as concentrações de TT_4 e, em menor grau, com as concentrações de LT_4 (concentrações séricas da T_4 livre). Nesse estudo, também foram medidas as concentrações séricas de ICTP, que apresentaram uma correlação positiva com a TT_4 apesar de não ter existido um aumento significativo dos seus valores. Tal pode ser explicado, uma vez que os animais se encontravam numa fase inicial da doença e, como tal, com valores diferentes dos encontrados em animais com a doença há mais tempo. Este resultado permite ainda sugerir que, numa fase inicial da doença, não há predomínio da actividade osteoclástica (Cardoso et al, 2008). Um outro estudo registou ainda o aumento da FAS óssea, osteocalcina, PICP, ICTP, CTX e da U-DPD nos animais hipertiroideos, tendo ocorrido um decréscimo dos mesmos após a instituição de uma terapia adequada (referido em Shiel & Mooney, 2007).

4.1.2.5. Fósforo, cálcio e paratormona

Em gatos hipertiroideos, tem vindo a ser observada hiperfosfatemia, com ausência de azotemia, principalmente evidente quando os valores de fósforo são comparados com um grupo controle da mesma idade, embora a percentagem de animais com hiperfosfatemia tenha descido ao longo dos últimos 5 a 10 anos, devido, mais uma vez, ao diagnóstico precoce da doença (Feldman & Nelson, 2004; Mooney, 2005 e Serakides et al, 2005).

Este aumento de fósforo está relacionado, pelo menos em parte, à polifagia, que aumenta a sua absorção a nível intestinal, ao aumento do metabolismo proteico a nível muscular que liberta fósforo, à sua maior reabsorção tubular renal e, também, ao aumento da reabsorção óssea, com consequente libertação de fósforo (Capen, 2002 e Serakides et al, 2005).

Nos felinos, os estudos realizados mostram uma ausência de risco acrescido para a osteoporose e onde, apesar da hiperfosfatemia, as concentrações de cálcio total se mantêm

inalteradas (Cardoso et al, 2008). Quando medido o cálcio ionizado, há registro de concentrações abaixo dos valores de referência até metade dos gatos com Hipertiroidismo (Mooney, 2001). Fisiologicamente, um excesso de hormonas T_4 e T_3 diminuem a absorção intestinal do cálcio e aumentam a sua excreção urinária e fecal, o que pode influenciar os valores encontrados (Thoinet, 1996). O hiperparatiroidismo parece ser comum e foi demonstrado, em mais de 70% dos gatos com hipertiroidismo, valores de PTH até 19 vezes superiores aos valores normais, independentemente da presença de IR (Mooney, 2005 e Gunn-Moore, 2005). Ao contrário da tireóide, cujo controlo é realizado pelas hormonas que a mesma produz, as glândulas paratiroideias têm a sua acção regulada pelos níveis plasmáticos de Ca e P, de modo que a hiperfosfatémia e a diminuição de cálcio ionizado podem ser responsáveis pela situação (Serakides et al, 2005). O calcitriol aparece aumentado nos animais hipertiroides, tal como acontece em pacientes humanos com Bócio Tóxico Multinodular (Schenck, 2007 e Shiel & Mooney, 2007).

A etiologia, significância e reversibilidade do Hiperparatiroidismo, hiperfosfatemia, da hipocalcemia ionizada e da elevação dos marcadores ósseos no Hipertiroidismo Felino mantêm-se desconhecidas, mas podem ter implicações importantes a nível ósseo e na função renal já que os efeitos combinados do excesso de PTH e de hormonas tiroideias podem ter consequências significantes na integridade esquelética e a hiperfosfatémia, associada a um aumento do cálcio ionizado, pode predispor para uma calcificação dos tecidos moles, podendo prejudicar a função renal (Bruyette, 2001; Feldman & Nelson, 2004 e Schenck, 2007).

Apesar da suspeita de ocorrência de alterações no metabolismo ósseo nos animais com hipertiroidismo, a literatura consultada apenas refere um caso recente de um gato hipertiroides com calcinose em vários membros, pelo que a importância do hiperparatiroidismo no hipertiroidismo é pouco conhecida (Feldman & Nelson, 2004 e Declercq & Bhatti, 2005).

4.1.2.6. Magnésio

O magnésio (Mg) é fundamental na manutenção das funções do organismo, uma vez que ele é necessário para a ocorrência de qualquer reacção com ATP (Adenosina trifosfato). Ele é ainda o segundo catião em maior concentração dentro da célula, pelo que a fracção extracelular, muito pequena, constitui cerca de 1% do plasma e encontra-se sob três formas distintas: a forma ligada a proteínas e que não é filtrada pelos rins, a forma ionizada e a forma quelada, que podem, estas duas últimas, sofrer ultrafiltração glomerular (Gilroy, Horney, Burton & MacKenzie, 2006).

O Hipertiroidismo provoca hipomagnésia em várias espécies e deve-se normalmente, a duas situações: o aumento da excreção renal e a diminuição da absorção intestinal, através do aumento do peristaltismo (Gilroy et al, 2006).

De forma a verificar se havia alterações no Mg em gatos hipertiroideos, Gilroy et al (2006) conduziram um estudo onde não foram encontradas diferenças significativas nas concentrações de Mg total e ionizado entre gatos hipertiroideos e eutiroideos, encontrando apenas uma possível relação entre a severidade da doença e a diminuição das concentrações deste mineral. Exceptuando esta relação, os resultados obtidos não são concordantes com os outros estudos sobre as concentrações de Mg em animais de outras espécies com doença hipertiroideia. Para esta disparidade de resultados, a polifagia aparece como possível responsável, uma vez que aumenta a ingestão e, consequentemente, a absorção de magnésio, de modo que há medida que a doença progride, a diminuição dos valores de magnésio ionizado torna-se mais provável (Gilroy et al, 2006).

4.1.2.7. Ionograma (sódio, potássio e cloro)

As concentrações séricas de sódio, potássio e cloro estão, na maioria dos casos, normais nos gatos hipertiroideos (Feldman & Nelson, 2004). No entanto, hipocalemia significativa foi descrita em quatro animais hipertiroideos, mas a causa mantém-se desconhecida, pelo que pode ter sido provocada pela elevação das hormonas tiroideias ou pela libertação de catecolaminas, que aumenta a estimulação do movimento do potássio do espaço extra para o espaço intracelular (Gunn-Moore, 2005 e Cunha et al, 2008). Apesar de normalmente moderada, quando severa, a hipocalemia pode estar na origem da fraqueza muscular e da ventroflexão do pescoço, e é, normalmente, acompanhada pelo aumento das concentrações de creatina quinase (CK) (Gunn-Moore, 2005). Ela pode ainda provocar alterações no intervalo ST, bem como arritmias ventriculares e atriais (Naan, Kirpensteijn, Kooistra & Peeters, 2006).

Deste modo, os gatos hipertiroideos que apresentam fraqueza, devem ter as concentrações de electrólitos monitorizadas e tratamento adequado, se houver necessidade de corrigir anomalias nos seus valores (Feldman & Nelson, 2004).

Uma diminuição do ratio sódio/potássio pode ser observado nos gatos hipertiroideos com ICC e derrame pleural (Ward, 2007).

4.1.2.8. Glicémia

Os gatos têm uma capacidade enorme para aumentar as concentrações de glucose sanguíneas em resposta ao stress, devido à libertação aguda de epinefrina. De facto, gatos

com stress agudo podem ter valores de glicemia tão altos como 400 a 500 mg/dl (Feldman & Nelson, 2004).

Apesar dos gatos hipertiroides estarem mais predispostos a responder ao stress, por este ser crônico não se traduz em glicemias elevadas (Tabela 4) (Feldman & Nelson, 2004). Os gatos com valores elevados de glucose de forma persistente sofrem, normalmente, de Diabetes *Melittus* concomitante, em que é necessário uma concentração de insulina exógena mais elevada, devido ao aumento do catabolismo da mesma (Mooney & Peterson, 2004). O Hipertiroidismo está associado a uma intolerância à glucose provocada ou por atraso na sua *clearance*, apesar do aumento da secreção de insulina ou por resistência periférica ou ainda por deficiência na secreção de insulina provocada pela endocrinopatia (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney, 2005). Esta situação não é reversível depois do tratamento, o que pode estar relacionado com o aumento de peso que ocorre à medida que o estado eutiroideu é atingido ou com as alterações no metabolismo proteico, lipídico e glucídico, e que impõem uma regulação mais apertada da glicemia (Thoinet, 1996 e Mooney, 2005).

Berent et al (2007) encontraram diferenças significativas entre os valores de glucose antes e após o tratamento do hipertiroidismo, com valores mais baixos antes do tratamento. As explicações assentam no facto da taxa metabólica basal estar elevada nestes animais podendo, por isso, ocorrer depleção das reservas do fígado e dos músculos. Outra hipótese indica uma gluconeogenese inadequada ou uma lipólise aumentada. Desta forma, inicialmente, existirá uma hiperglicemia mas que, com a depleção de glicogénio, pode ser alterada para uma relativa hipoglicémia.

4.1.2.9. Fructosamina

As medições de fructosamina estão significativamente mais baixas nos gatos com Hipertiroidismo quando comparadas com animais saudáveis, de forma que 50% dos gatos hipertiroides apresenta concentrações de fructosamina abaixo dos valores de referência, devido ao aumento do catabolismo proteico, independentemente da glicémia (Feldman & Nelson, 2004). Deste modo, a sua interpretação, que só apresenta relevância no diagnóstico e controle de Diabetes *Mellitus* concorrente, deve ser feita com cuidado, não devendo ser utilizada no diagnóstico inicial ou na avaliação de uma possível diabetes concomitante, no caso de gatos com Hipertiroidismo, se este não estiver sob tratamento e com valores de TT₄ dentro da normalidade, durante, pelo menos, 6 semanas (Bruyette, 2001 e Brennan & Jones, 2005).

4.1.2.10. Troponina I

Cerca de 50% de gatos com Hipertiroidismo apresentam concentrações de troponina I cardíacas (TIC) detectáveis, com marcada redução depois da instituição de uma terapia adequada, o que é consistente com a danificação dos miócitos provocada pelo Hipertiroidismo (Connolly et al, 2005). Connolly et al (2005) demonstram uma maior probabilidade de elevação dos valores de TIC, à medida que as concentrações de T_4 são mais elevadas.

A TIC é um marcador altamente específico para dano miocárdico e os factores determinantes para o aumento das concentrações deste marcador incluem a cronicidade da doença, a magnitude do excesso hormonal, o grau de remodelação e os mecanismos de regulação activos como o SRAA ou o SNS (Connolly et al, 2005).

4.1.2.11. Cobalamina e folatos

Um estudo encontrou concentrações de cobalamina e de folatos diminuídas em até 35% dos animais hipertiroides estudados, embora esta alteração necessite de maiores investigações e possa estar associada com malabsorção ou com o aumento do metabolismo (referido em Shiel & Mooney, 2007).

4.1.2.12. Colesterol

As concentrações séricas de colesterol estão normais nos gatos hipertiroides, embora possam existir reduções modestas, uma vez que a síntese e, especialmente a *clearance* do colesterol e dos triglicéridos, estão aumentadas no hipertiroidismo. A lipólise, que também se encontra acelerada, provoca um aumento da concentração sérica de ácidos gordos livres (Feldman & Nelson, 2004). Um estudo indica uma diminuição dos valores de colesterol nos gatos hipertiroides, quando comparados com gatos sem doença tiroideia, embora estejam dentro dos níveis de referência. Esta diminuição pode estar relacionada com as alterações no metabolismo lipídico e com a malabsorção ao nível do TGI (Berent et al, 2007).

4.1.2.13. Factor de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I)

Ayma (2006), encontrou uma associação entre as concentrações de T_4 e os valores de IGF-I em que as concentrações de LT_4 estavam negativamente correlacionadas com os valores séricos de IGF-I, que diminuíam quando as concentrações de T_4 aumentavam e que se elevavam com a progressão para um estado eutiroideu. Esta diminuição, que não se encontra descrita em humanos, revela uma inibição da função somatotrópica pelas hormonas tiroideias através de uma inibição central na síntese de GH (hormona de crescimento), uma diminuição dos receptores para a GH ou ainda uma inibição da síntese hepática de IGF-I. É importante salientar que o aumento observado pode ser provocado pelo

retorno ao eutiroidismo, mas também pode ser secundário à restauração da actividade hepática e ao aumento de peso (Ayma, 2006).

Outros parâmetros bioquímicos, como bilirrubina, albumina e globulinas estão, na maioria dos casos, entre os valores normais nos animais com Hipertiroidismo, desde que não apresentem doenças concomitantes (Mooney, 2005).

4.1.3. Cortisol

Fisiologicamente, existe uma correlação entre as hormonas tiroideias e os níveis de cortisol, que se deve a alterações no eixo hipofisário, de modo que uma supra-renalectomia provoca um aumento dos níveis de T_4 e a administração de cortisol diminui os seus valores (Thoinet, 1996).

A hiperplasia adrenocortical aparece como resposta compensatória a uma tireotoxicose e é um achado incomum em gatos, apesar de ter sido observada em cerca de um terço de uma população de gatos hipertiroideos (referido em Feldman & Nelson, 2004). Como há aumento da secreção de glucocorticóides pelo córtex adrenal, devido ao aumento da *clearance* do cortisol, não existe hipercortisolémia nos gatos hipertiroideos (de Lange, Galac, Trip & Kooistral, 2004).

Nestes animais observa-se um aumento do ratio urinário cortisol/creatinina (Rc/c), com normalização dos valores se a doença for tratada. Este aumento pode estar ainda mais elevado com o stress, que activa o eixo hipofisário e aumenta a já elevada produção de cortisol (de Lange et al, 2004).

Apesar das manifestações clínicas do hiperadrenocorticismismo e do hipertiroidismo serem diferentes, este falso aumento do Rc/c pode induzir o clínico em erro, se houver suspeita de hiperadrenocorticismismo, pelo que o hipertiroidismo deve ser sempre excluído quando há aumento do Rc/c (de Lange et al, 2004). A combinação de hipertiroidismo e hiperadrenocorticismismo é rara nos gatos (Feldman & Nelson, 2004).

4.1.4. Urianálise

Como existe uma percentagem de animais que apresenta a ureia ou a creatinina aumentada e porque a poliúria é um sinal descrito, problemas renais são frequentemente colocados no diagnóstico diferencial (Feldman & Nelson, 2004).

A Urianálise não parece trazer nenhuma contribuição ao diagnóstico de Hipertiroidismo, embora possa ser útil na diferenciação de outras doenças com sinais clínicos semelhantes como a urémia pré-renal e a Doença renal primária ou reconhecer distúrbios como o Diabetes *Mellitus* ou Infecções do Tracto Urinário (ITU) (Mooney & Peterson, 2004 e Feldman & Nelson, 2004).

Este exame é muito inespecífico e apresenta valores muito variáveis. A densidade urinária pode variar entre 1.009 e 1.050 (com média de 1,031) mas, normalmente, aparece com valores mais baixos em relação ao esperado num grupo de animais idosos, reflectindo o efeito do Hipertiroidismo nos mecanismos de concentração renal (Mooney, 2005).

A proteinúria é comum nos gatos hipertiroides e está relacionada com a hipertensão glomerular e com a hiperfiltração que ocorrem no estado hipertiroides (Syme, 2007). A sua severidade diminui na maioria dos gatos após o tratamento, mesmo naqueles que desenvolvem azotemia após a terapêutica (Shiel & Mooney, 2007). O ratio proteína/creatinina (Rp/c) estava aumentado em cerca de 30% dos gatos hipertiroides estudados, não azotémicos e sem evidência de ITU, o que não foi considerado como indicador do desenvolvimento de IR, e o seu significado patogénico permanece ainda por esclarecer (referido em Shiel & Mooney, 2007).

O Rc/c (ver Cap. 4.1.3.) está significativamente aumentado nos gatos hipertiroides (de Lange et al, 2004).

A presença da proteína transportadora do retinol (ou vitamina A) (RBP) na urina foi demonstrada por van Hoek, Daminet, Notebaert, Janssens & Meyer (2008a), em animais com hipertiroidismo. O RBP aparece na urina quando existe dano ou disfunção tubular, mas nos gatos hipertiroides a RBP urinária não parece estar relacionada com a RPB sérica, mas sim com as concentrações de TT_4 (van Hoek et al, 2009b).

Berent et al (2007) registaram cetonúria num grande número de gatos hipertiroides. A cetose pode ocorrer secundariamente à esteatose hepática e o hipertiroidismo já foi implicado no aumento da cetogénese no fígado, pelo que ele deve ser considerado quando há cetonúria sem Diabetes *Mellitus*.

Num estudo, 12% dos gatos com hipertiroidismo foram diagnosticados com ITU embora nenhum dos animais tenha apresentado sinais clínicos da infecção (Mayer-Roenne, Goldstein & Erb, 2007).

4.2. Testes de diagnóstico da tiróide

O diagnóstico de Hipertiroidismo é confirmado pela demonstração do aumento da produção de hormonas pela tiróide, que é exposto neste sub-capítulo, ou pelo aumento da absorção de radioisótopos pela mesma, apresentado no Cap. 4.5.3. (Mooney & Peterson, 2004).

4.2.1. Concentrações das hormonas da tiróide em circulação

A presença de concentrações circulantes elevadas de hormonas da tiróide continua a ser os achados bioquímicos mais importantes no diagnóstico de Hipertiroidismo. Vários estudos têm avaliado a eficácia da TT_4 , da T_3 Total (TT_3) e da LT_4 para a confirmação de Hipertiroidismo. A medição da TSH, apesar de utilizada na Medicina Humana, ainda não foi

avaliada no diagnóstico de Hipertiroidismo Felino, uma vez que não existem testes específicos para esta espécie (Shiel & Mooney, 2007).

A medição das concentrações circulantes de hormonas deve ser feita em todos os gatos com mais de 7 anos, que apresentem perda de peso, vômitos sem perda de apetite, enzimas hepáticas elevadas ou em qualquer gato com um nódulo tiroideu palpável, com hipertensão arterial ou existência de CMH e, por fim, quando o animal se apresenta para uma reavaliação geriátrica ou na avaliação pré-anestésica completa (Melian, 2007).

4.2.1.1. Concentrações de TSH circulante

Nos seres humanos, o diagnóstico de Hipertiroidismo é, normalmente, feito com a demonstração de valores elevados de tiroxina livre e baixas concentrações de TSH. Este parâmetro é de grande utilidade uma vez que valores alterados de TSH são encontrados quando existem apenas pequenas alterações na LT_4 , de forma que é muito útil no diagnóstico de casos moderados de Hipertiroidismo, quando este se encontra num estágio inicial e quando há doenças concomitantes não tiroideias (Rayalam, Eizenstat, Hoening & Ferguson, 2006a e Shiel & Mooney, 2007).

Apesar de não existirem testes específicos para a espécie felina, tem sido avaliada a utilização dos testes humanos e caninos na medição da TSH felina (Wakeling, Moore, Elliott & Syme, 2008). Rayalam et al (2006a) conseguiram clonar e sequenciar os genes que codificam as subunidades da TSH felina o que revelou uma homologia elevada entre a TSH felina e outras espécies animais, como o cão ou o homem, pelo que a homologia de duas subunidades da TSH (glicoproteína α , GP α e a subunidade β) entre o gato e o cão é de 95,8% e 94% e, no caso dos humanos, a homologia é de 63,68% e 88% para a GP α e para a subunidade β da TSH, respectivamente.

No entanto, apesar da elevada homologia entre as duas moléculas, o teste canino apresenta uma sensibilidade limitada na medição da TSH felina, uma vez que existe uma sobreposição de resultados entre os animais saudáveis e os hipertiroides pelo que, não deve ser utilizado com amostras felinas (Wakeling et al, 2008).

Rayalam, Eizenstat, Davis, Hoening & Ferguson, (2006a e 2006b) conseguiram ainda obter a TSH recombinante felina, que se demonstrou capaz de ser utilizada nos testes de quantificação da TSH sérica nos felinos e poderá ter também algumas utilizações a nível da terapêutica.

4.2.1.2. Concentrações basais das hormonas da tiróide

Um aumento das concentrações basais totais de T_4 ou de T_3 são achados bioquímicos extremamente específicos de Hipertiroidismo, não havendo registo de casos de falsos positivos na literatura consultada (Mooney, 2005 e Peterson, 2006a).

A medição destes parâmetros utiliza métodos fáceis, relativamente baratos e não envolve requisitos específicos na recolha das amostras (Mooney & Peterson, 2004). Dentro dos vários testes que podem ser utilizados nesta medição o radioimunoensaio (RIA) é normalmente o preferido, sendo usados os kits para cães ou para humanos que já tenham sido validados nos gatos (Mooney & Peterson, 2004 e Peterson, 2006a). Para além deste, os sistemas baseados na ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) ou na CEIA (*Chemiluminescent Enzyme Immunoassay*) são uma alternativa, permitindo a automatização e estão validados na determinação de TT_4 em cães e gatos (Kemppainen & Birchfield, 2006). Como podem ser utilizadas diferentes calibrações, os intervalos de referência variam ligeiramente de laboratório para laboratório, pelo que devem ser sempre interpretados de acordo com o intervalo indicado (Mooney & Peterson, 2004). Para além de demonstrarem a possibilidade de serem utilizados na medição de TT_4 no cão e no gato, Kemppainen & Birchfield (2006) concluíram ainda que se obtinham valores inferiores de T_4 com o teste de RIA específico para cães quando comparado com o teste ELISA, o CEIA e o RIA para humanos, de forma que é o que tem uma sensibilidade mais baixa.

A colheita da amostra deve ser feita em tubo de heparina ou de EDTA (Ácido edético ou etilenodiamina tetra-acetato), embora o EDTA possa influenciar os resultados se a técnica utilizada for a CEIA (Hegstad-Davies, 2006).

Quando comparada, a medição de T_4 total em circulação é preferível, porque mesmo existindo uma grande correlação entre as concentrações de T_4 e T_3 a primeira é mais sensível, tendo sido registado uma pequena percentagem de gatos (menos de 10%) com concentrações elevadas de TT_4 , mas com valores de TT_3 dentro do intervalo de referência (referido em Mooney, 2005 e Gunn-Moore, 2005). Este facto aumentou aproximadamente para um terço dos gatos testados (33,5%) em estudos recentes (Peterson, Melián & Nichols, 2001). A maioria dos gatos hipertiroides, com concentrações totais de T_3 dentro dos valores de referência, são classificados como moderadamente afectados, se tiverem valores anormais na concentração de T_4 circulante (Mooney, 2005). Uma explicação possível para os valores de T_3 dentro do intervalo normal em animais hipertiroides é o aumento da produção de T_4 , que leva a uma diminuição compensatória inicial da conversão periférica de T_4 em T_3 (Peterson, 2006a). Por outro lado, muitas doenças não tiroidianas concorrentes podem ter um papel supressor da concentração de T_3 , também pela inibição da sua conversão periférica, como ocorre nos humanos, embora pareça ser menos comum em gatos (Mooney, 2005). Assim, não existe nenhuma vantagem na medição de T_3 e, quando medida, deve ser em conjunto com a TT_4 , o que faz com que ela não seja, normalmente, realizada (Peterson, 2006a).

Estudos indicam que gatos com Hipertiroidismo têm concentrações de T_4 total elevadas, com valores até vinte vezes maiores ao valor máximo do intervalo de referência. No entanto,

já foi reconhecido que mais de 10% de todos os gatos com Hipertiroidismo e 40% dos casos de Hipertiroidismo moderado têm valores normais de TT_4 , o que faz com que não possa ser excluído com base na existência de valores de TT_4 dentro do intervalo de referência. Quando estão normais, os valores encontram-se normalmente entre o meio e o limite superior do intervalo de referência (Peterson, 2006a). É importante enfatizar o facto de que nenhum resultado de uma análise é tão consistente e seguro como os resultados obtidos na história pregressa e no exame físico. Assim, se após revisão do caso clínico, o Veterinário mantiver a suspeita de hipertiroidismo, este diagnóstico não deve ser excluído somente com base nos resultados da medição das concentrações de tiroxina. Existem duas explicações conhecidas para a ocorrência de valores de T_4 normais num animal hipertiroideu: a flutuação inespecífica das hormonas da tiróide e a presença de uma severa doença concomitante (Feldman & Nelson, 2004). Apesar do número de fármacos conhecidos com capacidade de afectarem as concentrações de hormonas circulantes no cão e no gato, existem poucos estudos sobre as suas acções em gatos com Hipertiroidismo (Mooney, 2001).

Flutuação inespecífica

Existe uma flutuação inespecífica dos valores das hormonas da tiróide em gatos com Hipertiroidismo, que é mais pronunciada para os valores de T_3 do que para T_4 , o que torna, mais uma vez, a medição de T_4 mais interessante em relação à T_3 (Thoinet, 1996 e Mooney, 2005). Embora nos gatos com níveis elevados de T_4 essa flutuação não tenha uma relevância importante no diagnóstico, nos gatos moderadamente afectados, ela pode originar valores dentro do intervalo de referência (Peterson, 2006a). A flutuação pode condicionar a altura da colheita, mas não existem estudos sobre a sua variação diurna (Hegstad-Davies, 2006). Desta forma, se há suspeita de um Hipertiroidismo moderado num gato com valores elevados, mas dentro do intervalo de referência, a medição de TT_4 deve ser repetida. Como a flutuação pode ser de dias, a nova amostra deve ser recolhida com um intervalo de 1 a 2 semanas (Mooney, 2005).

Doença concomitante

Doenças não tiroidianas, como doenças renais, diabetes *mellitus*, neoplasias, doenças hepáticas ou outra doença crónica são capazes de suprimir a concentração da T_4 e da T_3 circulante em gatos e cães, originando o Síndrome Eutiroideu Doente. Esta supressão, cujo grau está relacionado com a severidade e o tipo de doença, é mais importante para a T_4 do que para a T_3 (Peterson et al, 2001; Mooney, 2005; Gunn-Moore, 2005 e Peterson, 2006a). Os mecanismos continuam por esclarecer, mas estarão provavelmente envolvidas mudanças na ligação proteica ou no metabolismo ao invés de alterações ao nível do eixo da hipófise, hipotálamo e tiróide (Mooney, 2005).

Interações medicamentosas

Existem vários fármacos que influenciam as concentrações das hormonas tiroideias nas pessoas e nos cães. No caso dos gatos, estas interações estão pouco documentadas e estudadas. A administração de prednisolona pode provocar uma diminuição da T_4 e da T_3 , uma vez que vai interagir com a TSH, mas um estudo descarta esta hipótese, uma vez que não existiram diferenças na concentração de T_4 antes e após a administração de prednisolona (referido em Chabanel, 1990 e Shiel & Mooney, 2007).

4.2.1.3. Concentrações livres da tiroxina (LT_4)

As medições de Tiroxina Total incluem tanto a fracção hormonal que se encontra ligada a proteínas plasmáticas como a fracção livre, que é a fracção activa e não está ligada, representando menos de 1% da fracção total (ver Cap. 1.3.) (Feldman & Nelson, 2004).

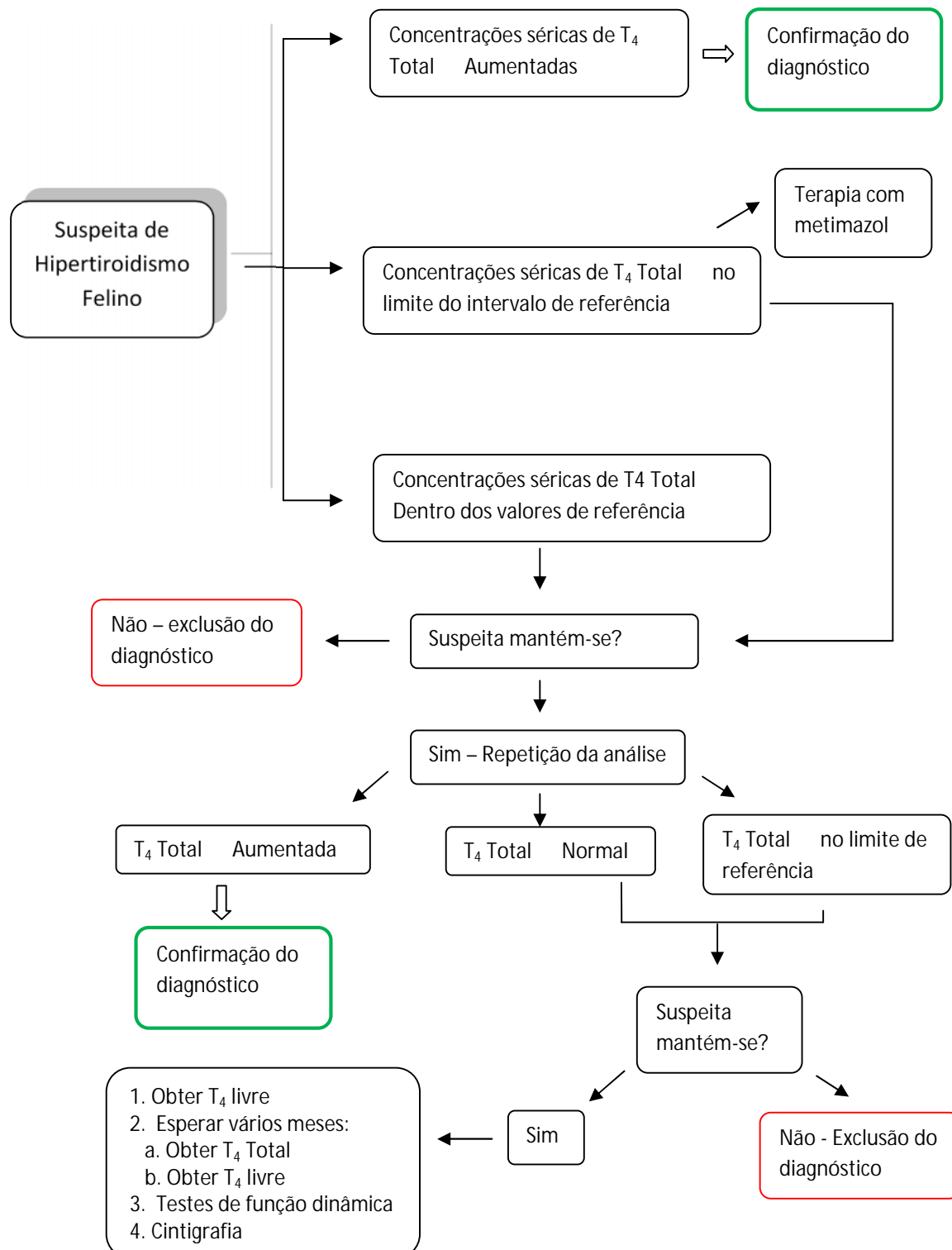
As concentrações de TT_4 e LT_4 estão altamente correlacionadas no hipertiroidismo, embora a concentração de LT_4 esteja mais consistentemente elevada nos gatos hipertiroideus (Mooney & Peterson, 2004). Assim, a medição da concentração de LT_4 circulante pode ser uma alternativa ao diagnóstico, especialmente em gatos com valores de TT_4 dentro dos limites, mantendo-se elevada em doentes hipertiroideus com doença concomitante, mesmo quando há supressão dos valores de T_4 total, apesar de também poder, num menor grau, sofrer uma diminuição de valores, especialmente quando a severidade da doença é importante (Peterson et al, 2001). De facto, Wakeling et al (2008) demonstram que as concentrações de T_4 livre são significativamente diminuídas por uma doença concomitante.

Quando a TT_4 aumenta, LT_4 aumenta de forma muito mais intensa, o que pode estar relacionado com a saturação relativa das proteínas de ligação para a T_4 ou com a concentração subnormal dessas mesmas proteínas de transporte (Shiel & Mooney, 2007). A medição de T_4 livre aparece com uma sensibilidade de 98,5%, que é mais elevada do que a da TT_4 e da TT_3 , que são, respectivamente, 91,3% e 66,7%. Contudo, há perda de especificidade, onde a LT_4 apresenta valores de 93,7% contra 100% da TT_4 , pelo que podemos encontrar 6 a 12% de gatos eutiroideus doentes com concentrações elevadas de T_4 livre (falsos positivos). A explicação para a ocorrência destes valores não é clara, mas pode resultar de um comprometimento da *clearance* da T_4 , provocada pela doença não tiroideia, uma vez que a taxa de produção de T_4 nestes pacientes está normal ou diminuída (Peterson et al, 2001).

É por tudo isto que a interpretação dos valores de LT_4 deve ser realizada em conjunto com a TT_4 , evitando deste modo os falsos positivos. Uma concentração no limite superior do intervalo de referência de TT_4 com concentrações elevadas de T_4 livre é compatível com um quadro de Hipertiroidismo com doença concomitante (Wakeling et al, 2008). Por outro lado, gatos hipertiroideus com concentrações de TT_4 elevadas não têm necessidade de medir a

LT₄, uma vez que ela também estará aumentada, não acrescentando nenhum valor de diagnóstico. Como é um exame mais caro e necessita sempre da medição da T₄ Total para a sua interpretação, a medição da T₄ livre é reservada para quando os valores de T₄ Total não permitem uma conclusão (ver Fig.9) (Mooney & Peterson, 2004).

Figura 9: Algoritmo do diagnóstico do hipertiroidismo nos gatos (adaptado de Feldman & Nelson, 2004).



Como desvantagens à TT_4 , a LT_4 apresenta uma menor especificidade e a necessidade de diálise ou ultrafiltração para a sua medição, antes do RIA, o que encarece a análise e exige mais tempo para a obtenção dos resultados (entre 24 a 48 horas) (Peterson et al, 2001; Mooney & Peterson, 2004 e Greco, 2006). Para além disto, como é realizada por diálise, a medição da T_4 livre está mais sujeita a erros quando comparada com a TT_4 , provocados, por exemplo, pelo transporte da amostra até ao laboratório ou pelo tempo entre a recolha e a análise (Peterson, 2006a). A análise da LT_4 passa por duas fases: a primeira é a diálise da amostra por uma membrana impermeável às moléculas de T_4 ligadas a proteínas; a segunda passa por sujeitar o dialisado a um RIA ultra sensível para T_4 (Greco, 2006). Para tal existem dois métodos, o SED (*standard equilibrium dialysis*) e o MED (*modified equilibrium dialysis*). A amostra deve ser colhida para um tubo com EDTA e o método MED é normalmente o preferido (Hegstad-Davies, 2006).

4.2.2. Testes de função dinâmica

A identificação da doença concomitante e a repetição das análises de T_4 total e de T_4 livre permitem, normalmente, diagnosticar uma situação de Hipertiroidismo (Mooney, 2005). No entanto, existem testes de função dinâmica da tiróide (Tabela 5), que são recomendados nos casos em que os animais apresentam sinais clínicos fortemente sugestivos de Hipertiroidismo e os resultados da T_4 total são inconclusivos ou a determinação de T_4 livre é inviável (Lobo et al, 2005).

Tabela 5: Protocolos comuns de testes de função dinâmica utilizados em gatos (adaptado de Mooney & Peterson, 2004).

| | Teste de resposta à TSH | | Teste de resposta à TRH | Teste de supressão da T_3 |
|---------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Fármaco | TSH Bovina | TSH Humana | TRH | Liotironina |
| Dose | 0,5 UI/kg | 0,025-0,2 mg/gato | 0,1 mg/kg | 15-25µg cada 8 horas por 7 doses |
| Via | EV (endovenosa) | EV | EV | PO (<i>per os</i>) |
| Recolha de amostras | 0 e 6 h | 1 e 6-8 h | 0 e 4 h | 0 e 2-4 h após a última dose |
| Medição | T_4 Total | T_4 Total | T_4 Total | T_4 Total |
| Interpretação: | | | | |
| Eutiroidismo | >100% aumentado | >100% aumentado | Aumento > 60% | < 20 nmol/l com >50% supressão |
| Hipertiroidismo | Aumento mínimo, nulo | Não está determinado | Aumento < 50% | >20 nmol/l +/- <35% supressão |

4.2.2.1. Teste de resposta à TSH

O teste de resposta à TSH foi utilizado com sucesso para confirmar o diagnóstico de Hipertiroidismo, já que existe apenas uma pequena diferença entre as concentrações de T_4 antes e depois da administração exógena de TSH, no estado hipertiroides, sugerindo que a tireóide está a segregar hormonas tiroidianas, independentemente da acção de controlo da TSH ou que já está a produzir T_4 na sua capacidade máxima e, como tal, com uma capacidade de reserva mínima (Tabela 5) (Mooney, 2001).

No entanto, gatos hipertiroides, mas com níveis de T_4 não aumentados, têm grande potencial para responderem à TSH, o que se pode dever à estimulação do tecido normal que é muitas vezes encontrado entre as glândulas hiperplásicas ou porque o tecido tiroideu anormal mantém a capacidade de resposta à TSH (Mooney, 2005). É por isto que não existem diferenças consideráveis entre a resposta de gatos com hipertiroidismo moderado e animais saudáveis, o que torna este teste pouco útil (Feldman & Nelson, 2004). A medição das concentrações de T_3 total, também não traz benefícios, uma vez que a sua resposta à TSH está sujeita a maiores variações, tanto nos gatos saudáveis como nos gatos hipertiroides (Mooney, 2001).

Por outro lado, a TSH bovina, que era a hormona utilizada, saiu do mercado, sendo, hoje em dia, usada a TSH recombinante humana, alternativa que parece ser segura e efectiva como substituinte nos gatos saudáveis, mas cujo efeito ainda não foi estudado em gatos hipertiroides (Mooney & Peterson, 2004). A TSH é cara e, com as dificuldades na interpretação dos resultados, este teste tem limitações significativas na avaliação do Hipertiroidismo em gatos sendo, em contrapartida, útil na avaliação de gatos ou cães com suspeita de hipotiroidismo (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney, 2005).

4.2.2.2. Teste de resposta à TRH

O Teste de resposta à TRH é mais barato e mais fácil de realizar do que o TSH (Mooney & Peterson, 2004). Consiste na colheita de sangue e medição das concentrações de T_4 antes e quatro horas após a administração de TRH (0,1 mg/kg EV) (Tabela 5) (Lobo et al, 2004).

Em gatos saudáveis ou com doença não tiroideana, a administração de TRH provoca um aumento de TSH que, por sua vez, aumenta a secreção de hormonas tiroideanas e consequentemente os seus valores séricos (Mooney, 2005). No Hipertiroidismo, este mecanismo é menos funcional porque há uma supressão crónica da TSH devido à produção autónoma de hormonas tiroideanas, havendo por isso um aumento pequeno ou nulo das concentrações de T_4 (Feldman & Nelson, 2004). Assim, um aumento relativo da T_4 total, mas inferior a 50% é consistente com Hipertiroidismo moderado e um valor superior a 60% indica uma situação de eutiroidismo, pelo que os valores entre 50 e 60% mantêm-se pouco claros. Tal como ocorre para a resposta à TSH, a medição da concentração de T_3 Total é de pouco

valor devido à sua grande variação, quer em gatos saudáveis quer nos doentes (Mooney, 2005).

Este teste pode estar associado a reacções adversas à administração de TRH, que ocorrem, normalmente, minutos após a administração endovenosa, e que podem incluir vômitos, salivação excessiva, taquipneia e defecação. Estes efeitos são provocados indirectamente, através da activação de mecanismos centrais catecolaminérgicos e colinérgicos ou directamente, através dos receptores de ligação à TRH. Apesar das reacções serem temporárias e se resolverem geralmente até ao final do teste, podem continuar por até 4 horas após o final do mesmo (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney, 2005). Apesar de detectar casos de Hipertiroidismo suave a moderado, o diagnóstico através do teste de resposta à TRH tem sido questionado, uma vez que, para além das reacções adversas, os seus resultados são muitas vezes indistinguíveis entre gatos eutiroídeos e hipertiroides com doença concomitante ou quando apresentam valores de T_4 total dentro ou abaixo do valor de referência (Money, 2005 e Gunn-Moore, 2005). Por último, a remoção do mercado da única preparação de TRH aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) dificulta ainda mais a utilização deste exame, pelo que, hoje em dia, para a sua realização é necessário proceder à preparação de uma formulação farmacêutica (Peterson, 2006a).

4.2.2.3. Teste de supressão da triiodotironina

O Teste de supressão da T_3 consiste na avaliação da concentração sérica de T_4 antes e após a administração oral de T_3 (liotironina sódica sintética), durante três dias (Tabela 5) (Lobo et al, 2004). Este teste recai na capacidade da liotironina, através de retro-alimentação negativa ao nível do eixo hipotálamo-hipofisário, diminuir a produção de T_4 pela glândula tiróide, demonstrando o estado funcional da glândula (Mooney, 2005).

No Hipertiroidismo, a produção e secreção de TSH já está diminuída, devido à concentração excessiva de hormonas tiroideias, de forma que uma administração adicional de T_3 tem um efeito mínimo na produção de T_4 , que se mantém com valores excessivamente elevados, quando comparados com os valores registados em gatos saudáveis ou com outras doenças. Assim, uma supressão dos valores de T_4 superior a 50%, ou valores de T_4 inferiores a 1,5 $\mu\text{g/dl}$ são consistentes com um estado eutiroídeu, enquanto nos gatos com Hipertiroidismo raramente há uma supressão maior do que 35%, apresentando valores superiores a 2 $\mu\text{g/dl}$ (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney, 2005). Valores compreendidos entre 1,5 $\mu\text{g/dl}$ a 2 $\mu\text{g/dl}$ ou uma supressão entre 35 a 50% são inconclusivos (Feldman & Nelson, 2004).

Apesar do teste de supressão da T_3 ser uma ajuda potencial para confirmar o diagnóstico de Hipertiroidismo, parece mais útil na confirmação do estado eutiroídeu (Mooney, 2005). Ele apresenta uma sensibilidade e uma especificidade inferiores a 80% (Wakeling et al, 2008).

Ao contrário do teste de resposta à TRH, este é mais prolongado (são necessários 3 dias para a sua realização), necessita de administração de comprimidos por via oral, é muito dependente da boa cooperação do dono para as administrações e da adequada absorção por parte do animal. Embora não esteja associado a nenhuma reacção adversa, pode tornar-se perigoso em animais que apresentem alterações do ritmo cardíaco, uma vez que a T_3 administrada, pode induzir arritmias, e por isso deve ser utilizado com precaução e reservado para uma segunda linha de acção (Mooney, 2005 e Ayma, 2006). Para evitar falsos positivos, é necessária a medição dos valores de T_3 total antes e depois do procedimento, o que assegura a correcta administração e a absorção da liotironina, uma vez que há um aumento da concentração de T_3 após as administrações, independentemente do estado funcional da tiróide (Feldman & Nelson, 2004). De forma a diminuir os possíveis erros laboratoriais, as primeiras análises (no dia 0) são recolhidas, centrifugadas e o soro é mantido em refrigeração ou é congelado, para que o envio das amostras, do dia zero ao dia três, seja realizado ao mesmo tempo (Peterson, 2006a).

Assim, o teste de supressão da T_3 é particularmente útil para distinguir gatos com hipertiroidismo moderado e com valores de T_4 no limite superior do intervalo de referência, de gatos eutiroideus, com ou sem doença concomitante (Feldman & Nelson, 2004). Tanto este teste como o de resposta à TRH são mais indicados para gatos com hipertiroidismo inicial ou moderado sem doença concomitante, uma vez que esta, ao provocar supressão das concentrações de T_4 para valores limites ou normais do intervalo de referência, vai diminuir a exactidão de ambos os exames (Peterson, 2006a).

Se por um lado o teste de resposta à TRH pode substituir o Teste de supressão, pelo facto de ser mais rápido e não dependente da cooperação do dono, por outro, o teste de supressão da T_3 é, normalmente, preferido quando há necessidade em realizar um teste dinâmico da função da tiróide (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney, 2005). A repetição da medição da TT_4 ou a sua combinação com a medição da LT_4 são normalmente suficientes para o diagnóstico, permanecendo como os exames de eleição, sendo mais fáceis, menos dispendiosos e sem efeitos secundários (Feldman & Nelson, 2004).

4.3. Pressão arterial e exame com o oftalmoscópio

A Hipertensão Arterial, ou seja, a pressão sistólica sanguínea com valores iguais ou superiores a 160 mmHg, é um problema reconhecido em gatos idosos e está normalmente associado a IRC ou ao Hipertiroidismo (Feldman & Nelson, 2004 e Jepson, Elliot, Brodbelt & Syme, 2007). Ela é explicada pela menor distensibilidade da aorta, que não consegue adaptar-se ao aumento adicional da pressão sanguínea provocado pelo aumento do volume sanguíneo (Thompson, 2004). Por sua vez, este aumento do volume deve-se ao estado hiperdinâmico do coração, com aumento da actividade beta-adrenérgica e,

consequentemente, taquicardia, aumento da contractibilidade miocárdica, vasodilatação sistémica e activação do SRAA (Feldman & Nelson e Cunha et al, 2008). Apesar de inicialmente o Hipertiroidismo ter sido considerado uma das causas mais comuns para a hipertensão sistémica nos gatos (com uma incidência de 87% nos gatos hipertiroideos), alguns estudos sugerem que ela seja menos comum do que era previsto (incidência de 5 a 22%), devido principalmente ao facto desta ser uma espécie muito susceptível a situações de stress (Trepanier, 2006 e Syme, 2007). Assim, normalmente, a hipertensão aparece de forma suave a moderada, reflectindo a já referida reduzida tolerância que estes animais apresentam ao stress, e a hipertensão severa só se desenvolve em gatos hipertiroideos com Doença Renal concomitante (Mooney & Peterson, 2004). Na realidade, um estudo conclui que não existe aumento do risco de hipertensão quando o animal apresenta hipertiroidismo associado a IRC, se comparado com pacientes afectados somente por IRC (Syme, Barber, Markwell & Elliott, 2002).

Como o aumento da pressão arterial pode ser indicador de Hipertiroidismo, a sua medição tem sido indicada, principalmente em animais que manifestem sinais clínicos correspondentes com uma situação de hipertensão e que podem ser cardiovasculares, neurológicos, renais e oculares, nomeadamente a PU, a PD, as irregularidades cardíacas, a hiperémia da ponta das orelhas e das membranas mucosas, a retinopatia hipertensiva, incluindo a hemorragia ocular ou ainda os sinais clínicos associados a acidentes vasculares cerebrais, a demência e a falha renal (Mooney & Peterson, 2004; Sansom, Rogers & Wood, 2004; Thompson, 2004 e Gunn-Moore, 2005). Os acidentes vasculares podem explicar situações de desorientação, a presença de nistagmo (sinais vestibulares), ataxias, convulsões, tremores, estupor, paralisia dos membros posteriores e ventroflexão (Feldman & Nelson, 2004 e Thompson, 2004). Um caso de trombose arterial foi relatado num gato com carcinoma bilateral da tiróide, sendo o animal incapaz de utilizar o membro anterior esquerdo, que estava frio ao toque, resultado de um êmbolo de células cancerígenas que provocaram a oclusão da artéria braquial esquerda (Capen, 2002).

Apesar dos sinais oculares relacionados com a hipertensão arterial não serem comuns (ver 3.2.2.), o exame oftalmoscópico deve ser realizado em qualquer gato hipertiroideu, podendo revelar situações desde o descolamento da retina ou a cegueira aguda, em que se observa tortuosidades vasculares, tapete hiperreflectivo e hemorragias na retina (Thompson, 2004).

Apesar de reversível com o tratamento para o Hipertiroidismo, 20 a 25% dos gatos podem desenvolver hipertensão após a terapêutica, pelo que a sua monitorização se torna importante antes, durante e depois do tratamento (Mooney & Peterson, 2004 e Syme, 2007).

A medição da pressão arterial pode ser realizada por métodos directos ou indirectos. Os métodos directos, mais precisos, mas mais invasivos, não estão normalmente disponíveis na prática veterinária, sendo por isso mais usual a utilização de métodos indirectos. Entre

eles temos o método ultrassónico Doppler, a pletismografia e a técnica oscilométrica (Thompson, 2004). Sansom et al (2004) concluíram que a técnica oscilométrica permite obter resultados fiáveis nos gatos, mas outros estudos preferem a ultrasonografia com Doppler e a pletismografia (van de Sandt et al, 2004).

4.4. Electrocardiografia (ECG)

Os gatos com hipertiroidismo podem apresentar vários sinais que sugerem uma doença cardíaca como letargia, taquicardia, taquipneia, batimentos prematuros com défices no pulso, ruído de galope, sopros ou cardiomegália pelo que devem ser avaliados por ECG (Feldman & Nelson, 2004).

Nos primeiros estudos, a taquicardia sinusal, em cerca de 60% dos casos, e um aumento da amplitude da onda R na derivação II, entre 30 a 50% dos casos, eram as alterações electrocardiográficas mais frequentes em gatos com Hipertiroidismo (Mooney, 2005 e Riesen & Lombard, 2005). Outras alterações do traçado incluem arritmias atriais ou ventriculares (20%), que englobam as contracções prematuras atriais e ventriculares e fibrilhação atrial, duração prolongada do complexo QRS (11%), diminuição do intervalo Q-T, distúrbios da condução intraventricular e pré-excitação ventricular (3% e 1%, respectivamente) (Feldman & Nelson, 2004; Mooney, 2005 e Riesen & Lombard, 2005).

A maioria das alterações electrocardiográficas é resolvida com o tratamento adequado da tireotoxicose (Riesen & Lombard, 2005). No entanto, existe uma pequena percentagem de gatos que continua com problemas, provocados por uma cardiomiopatia hipertrófica ou dilatada (referido em Syme, 2007).

Finalmente, o ECG não consegue distinguir uma doença cardíaca primária de uma doença secundária ao Hipertiroidismo, pelo que é aconselhado que gatos idosos com doença cardíaca sejam avaliados para Hipertiroidismo, bem como o contrário, ou seja, um gato diagnosticado com Hipertiroidismo deve ser submetido a um ECG e a uma radiografia ao tórax, mesmo sem apresentar sinais cardíacos (Thoinet, 1996 e Feldman & Nelson, 2004).

4.5. Imagiologia

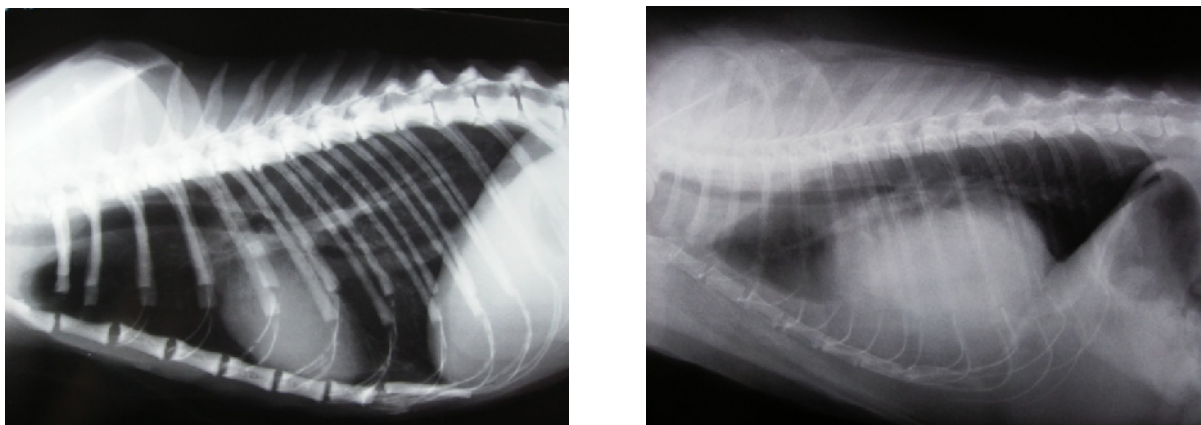
4.5.1. Radiologia

Os sinais associados ao hipertiroidismo podem envolver vários órgãos e aparelhos como o cardiovascular, pulmonar, urinário e hepático. Assim, as radiografias torácicas e abdominais ganham importância, em especial as radiografias torácicas, uma vez que existe uma ligação estreita entre hipertiroidismo e alterações cardíacas (Feldman & Nelson, 2004).

A radiografia torácica deve ser programada sempre que o animal apresente stress respiratório óbvio, taquipneia, sons cardíacos diminuídos, taquicardia, arritmias ou sopros. Em cerca de 50% dos animais hipertiroideus encontramos cardiomegália, que é, por vezes,

(<5% dos casos) acompanhada de derrame pleural, derrame pericárdico e edema pulmonar, nos gatos com ICC (Fig.10) (Feldman & Nelson, 2004).

Figura 10: Radiografia típica de gato hipertiroideu (à esquerda) e de cardiomegália com derrame pleural (à direita). Note-se que os dois animais apresentavam CMH (Foto original).



Estas alterações são provocadas, porque o Hipertiroidismo está frequentemente relacionado com uma cardiomiopatia hipertrófica reversível (Mooney & Peterson, 2004).

4.5.1.1. Densidade mineral óssea (DMO)

A técnica de densitometria óptica permite avaliar a DMO, uma preciosa ajuda na definição do quadro de desmineralização e no estabelecimento do protocolo terapêutico, uma vez que as hormonas tiroideias têm um papel importante no metabolismo ósseo (ver Cap. 4.1.2.4.). Em relação à radiografia simples, a DMO permite detectar uma osteopénia possibilitando a identificação e quantificação de alterações regionais ou sistémicas. Contudo, ela é incapaz de distinguir se a alteração da DMO se deve a efeitos na formação ou na reabsorção óssea, ao contrário dos marcadores do metabolismo ósseo (Cardoso et al, 2008).

Cardoso et al (2008) constataram uma significativa diminuição da DMO em animais hipertiroides, indicando assim uma perda de massa óssea. No entanto, esse mesmo estudo encontrou uma baixa correlação entre os marcadores do metabolismo ósseo e a DMO, o que torna importante a interpretação destes marcadores em conjunto com a DMO.

4.5.2. Ecocardiografia

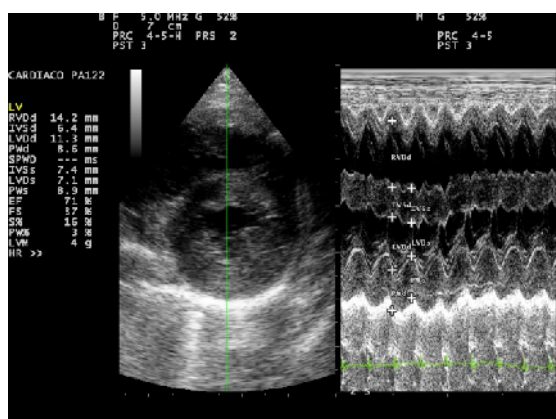
O exame ecocardiográfico determina nos gatos hipertiroides o seu agrupamento em quatro categorias: sem anomalias cardíacas, função hiperdinâmica do miocárdio, cardiomiopatia hipertrófica e cardiomiopatia congestiva (Feldman & Nelson, 2004).

As anomalias ecocardiográficas mais comuns incluem hipertrofia da parede caudal do ventrículo esquerdo (VE) (em aproximadamente 70% dos gatos), dilatação do ventrículo e do átrio esquerdo (AE) (aproximadamente 45% e 70% dos casos, respectivamente) e

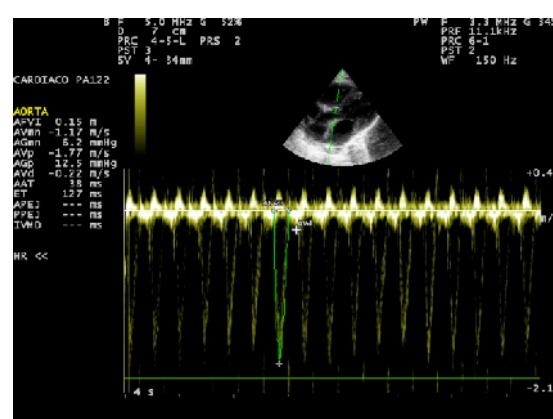
hipertrofia do septo interventricular (40% dos casos) podendo ainda estar presente uma hipercontractilidade dinâmica da parede (Feldman & Nelson, 2004 e Gunn-Moore, 2005). Estas alterações na espessura da parede ventricular e na dimensão das câmaras cardíacas são normalmente subtis nos gatos hipertiroides (Syme, 2007).

O aumento da fracção de encurtamento sistólico e da velocidade do índice de redução circunferencial, tal como a diminuição da resistência vascular periférica, são por vezes relatados, indicando uma hipercontractibilidade miocárdica que melhora ou é resolvida quando o hipertiroidismo é tratado (Feldman & Nelson, 2004 e Gunn-Moore, 2005).

Figura 11: Cardiomiopatia Hipertrófica (Cortesia do Dr. Pedro Parreira)



Legenda: Aumento da espessura da parede do VE, com hipertrofia concêntrica.

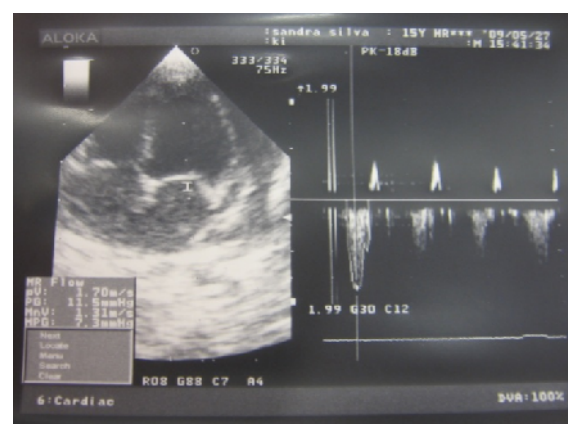


Legenda: Aumento da velocidade do fluxo trans-aórtico.

Figura 12: Cardiomiopatia dilatada num gato (Foto original).



Legenda: Dilatação do VE e da AE.



Legenda: Regurgitação mitral secundária à CMD.

A CMH pode ter apresentações diversas, desde formas mais generalizadas que são caracterizadas pelo aumento da massa cardíaca com um ventrículo esquerdo hipertrofiado e não dilatado (Fig.11) a alterações mais localizadas, que atingem apenas uma região do ventrículo esquerdo (normalmente o septo ou a parede) (Haggstrom, 2003 e Fox, 2003). Esta heterogenicidade exige que o exame seja realizado associando a ecocardiografia bidimensional com o Modo-M, permitindo assim a medição do espessamento da parede cujo

limite superior para a parede ventricular esquerda é 5,5 mm, pelo que todos os valores acima de 6 mm são considerados evidências de uma hipertrofia concêntrica (Haggstrom, 2003).

A presença de movimento sistólico anterior (SAM) da válvula mitral é outra evidência de CMH, que pode existir mesmo antes da observação do espessamento da parede, embora nem todos os gatos com CMH a apresentem (Haggstrom, 2003).

Apesar das várias alterações referidas, existem poucos estudos que mostram alterações histológicas do miocárdio em animais hipertiroides. Fibrose intersticial, fibroplasias endocardiacas e desorganização dos miócitos foram, contudo, já observadas (referido em Connolly et al, 2005).

Ocasionalmente, o Hipertiroidismo está associado a uma forma dilatada de cardiomiopatia onde ecocardiograficamente há evidência de uma importante dilatação auricular esquerda, uma dilatação ventricular inicialmente esquerda e depois direita nos casos mais graves, que é acompanhada por uma diminuição na espessura das paredes e uma redução da contractibilidade miocárdica (Fig. 12) (Chabanel, 1990).

4.5.3. Cintigrafia

4.5.3.1. Introdução

A cintigrafia é o exame de eleição para o Hipertiroidismo Felino e providencia informações úteis, quer na compreensão da patofisiologia da doença, quer na formulação do plano terapêutico (Feldman & Nelson, 2004). Ela consiste em administrar uma determinada dose de um elemento radioactivo que se vai concentrar na tiróide (Thoinet, 1996).

As cintigrafias com pertecnetato radioactivo ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) são as mais sensíveis para diagnosticar Hipertiroidismo, mesmo quando comparadas com as análises às hormonas da tiróide ou os resultados dos testes de função dinâmica (Mooney, 2005). Este exame deve ser realizado em gatos com apresentação clínica de hipertiroidismo e concentrações séricas de T_4 normais ou no limite superior do intervalo de referência, ou para identificar se existe presença de tecido ectópico em gatos com sinais clínicos de hipertiroidismo e com concentrações elevadas de tiroxina mas sem nódulos palpáveis (Cunha et al, 2008). Para além destas indicações, a cintigrafia também é utilizada na determinação da origem tiróide ou não tiróide da massa cervical, na avaliação do estado funcional das glândulas, determinação do envolvimento uni ou bilateral da tiróide, identificação de alterações na posição dos lobos e do local de excessivo funcionamento, diferenciação entre doença benigna e maligna, determinação do volume da glândula para o cálculo da dose em caso de iodoterapia, detecção de metástases funcionais, avaliação da eficácia da terapêutica escolhida e avaliação de possível tecido residual após tiroidectomia (Feeney & Anderson, 2007). Para além de todas as vantagens acima indicadas, a cintigrafia permite ainda

observar e quantificar as mudanças da absorção realizada por um órgão, neste caso a tiróide, ao longo do tempo (Daniel et al, 2002).

No entanto, ela apresenta algumas limitações. É um exame caro, que exige equipamento médico informático sofisticado e necessita de condições para a correcta manipulação dos radioisótopos, exigindo protocolos especiais de segurança (Feeney & Anderson, 2007).

4.5.3.2. Radioisótopos e protocolo

4.5.3.2.1. Radioisótopos

O princípio da cintigrafia da tiróide baseia-se na sua capacidade selectiva para absorver iodo, pelo que os radioisótopos, também designados por radionúclidos, utilizados neste exame são os que conseguem ser absorvidos pela glândula, o que inclui o iodo radioactivo (como ^{131}I ou ^{123}I) e o pertecnetato radioactivo ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4$), absorvidos e concentrados selectivamente nas células foliculares (Feldman & Nelson, 2004 e Broome, 2006).

O ^{131}I é pouco dispendioso e facilmente disponível mas, devido ao seu longo tempo de semi-vida, são necessárias 24 horas de espera entre a administração e a realização do exame (Tabela 6) (Feldman & Nelson, 2004). Ele emite uma quantidade elevada de energia gama (364 keV), que não é eficientemente colimada pelo aparelho de cintigrafia, o que provoca destruição do tecido tiroidiano, e liberta partículas β , que não são detectadas pelo colimador mas que aumentam a exposição do corpo e da tiróide à radiação, quer do animal quer do operador. Assim, há um aumento do risco na administração deste radioisótopo para o técnico, o que torna este material menos seguro para uma utilização rotineira (Feldman & Nelson, 2004).

Tabela 6: Radioisótopos utilizados na cintigrafia da tiróide (adaptado de Nelson & Feldman, 2004).

| Isótopo | Disponibilidade/ Custo | Principal Energia (keV) | Tempo entre a injecção e a cintigrafia | Tempo de semi-vida | Risco (técnico) |
|-----------------------------|--|-------------------------------|--|-----------------------|--------------------|
| ^{131}I | Disponível/ Acessível | 364 | 24 horas | 8,1 dias | Sim |
| ^{123}I | Difícilmente disponível/ Dispendioso | 159 | 4 horas | 13,3 horas | Risco pequeno |
| $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ | Disponível/ Acessível | 140 | 20 minutos | 6 horas | Seguro |

Em relação ao ^{131}I , o ^{123}I tem um tempo de semi-vida inferior e emite uma quantidade de energia gama mais pequena, sem libertação de partículas β , além de ser melhor para a

detecção do carcinoma da tiróide, pelo que é um bom radioisótopo para a cintigrafia da tiróide. No entanto, a sua escassa disponibilidade e preço elevado tornam-no muitas vezes inacessível (Tabela 6) (Feldman & Nelson, 2004).

O pertecnetato, que ao contrário dos dois primeiros, não é incorporado nos grupos tirosina das tiroglobulinas, aparece como o radioisótopo de escolha para a cintigrafia da tiróide. Ele é acessível e tem um tempo de semi-vida pequeno, podendo iniciar-se o exame após 20 minutos da administração do isótopo, emite uma baixa energia, sem emissão de partículas α e é o fármaco mais seguro (Feldman & Nelson, 2004). Como tem um tempo de semi-vida curto, o animal não se mantém radioactivo por um longo período de tempo, diminuindo a capacidade de contaminar o ambiente (Feeney & Anderson, 2007). Como não é incorporado para a formação de T_3 e T_4 a sua captação reflecte apenas a absorção da glândula e não a sua função embora exista uma correlação significativa entre a percentagem de pertecnetato que é acumulada na tiróide e as concentrações circulantes de T_4 (Daniel et al, 2002).

Para além da tiróide, o pertecnetato pode concentrar-se na mucosa gástrica, no tecido salivar e nas glândulas sudoríparas sem existir ligação ou armanejamento orgânico nesses mesmos tecidos (Daniel et al, 2002; Feldman & Nelson, 2004 e Barthez, Schaafsma & Pollak, 2006). Muitas vezes, o plexo coróideo aparece descrito como local de concentração do pertecnetato, facto que não foi comprovado por Barthez et al (2006). Ele é excretado pelos rins (Feldman & Nelson, 2004).

Embora existam algumas variações nas imagens obtidas com os radioisótopos de iodo e de pertecnetato, a qualidade das imagens obtidas com cintigrafia é excelente independentemente do radionúclido utilizado (Feldman & Nelson, 2004 e Broome, 2006).

4.5.3.2.2. Protocolos

Existem vários protocolos que podem ser utilizados em cintigrafia (Daniel et al, 2002). Em todos eles há administração, normalmente endovenosa de um radioisótopo, usualmente o pertecnetato, numa concentração que varia entre 5 a 35 MBq segundo Feldman & Nelson (2004) ou 5 a 148 MBq segundo Feeney & Anderson (2007). Após a administração, o isótopo é absorvido pela tiróide, ou por outro tecido com capacidade para o concentrar, e a cintigrafia é realizada (Feldman & Nelson, 2004). O tempo necessário entre a administração e a realização do exame, para a absorção do isótopo, pode variar entre 15 a 20 minutos até 4 a 6 horas, embora seja realizado, normalmente, após um intervalo de 20 a 60 minutos (Daniel et al, 2002 e Feldman & Nelson, 2004). Existem estudos que indicam que as imagens podem ser obtidas entre os 20 minutos e as 2 horas após a administração, sem que haja diferenças significativas na interpretação dos resultados (referido em Broome, 2006).

Apesar da via tradicional ser a endovenosa, a via intramuscular (IM) também pode ser utilizada e estudos têm colocado a hipótese da administração do pertecnetato por via subcutânea (SC) (Broome, 2006 e Fossum, 2007). Page, Scrivani, Dykes, Erb & Hobbs, (2006) concluíram que a via subcutânea é segura na administração de pertecnetato, não tendo sido observados efeitos adversos a nível sistémico nem nenhuma reacção local. Na opinião dos autores a utilização da via SC gera imagens equivalentes às obtidas com administração EV, com uma boa especificidade e sensibilidade (de 100% e 94% respectivamente), desde que haja uma adaptação dos valores de interpretação.

Para a obtenção de imagens são utilizadas um *low-energy-all-purpose parallel hole collimator* (LEAP) ou um *pinhole collimators* (Daniel et al, 2002). Os LEAP são normalmente utilizados em Medicina Veterinária e permitem obter uma imagem mais geral, enquanto que os *pinhole collimators*, que são usados tradicionalmente em Medicina Humana permitem a criação de uma imagem pormenorizada, fornecendo uma avaliação muito mais detalhada das estruturas anatómicas, com a observação da uni ou bilateralidade da afecção, bem como, com a obtenção de uma maior resolução da morfologia do lobo da tiróide, o que pode ajudar na discriminação entre doença benigna ou maligna (ver Fig. 13 e 14) (Broome, 2006 e Feeney & Anderson, 2007).

Para a realização da cintigrafia, o animal é posicionado debaixo da câmara, que detecta a radioactividade e regista-a, pelo que o gato é imobilizado durante 30 segundo para cada imagem (Feldman & Nelson, 2004). Normalmente esta imobilização pode ser obtida apenas por contenção ou sedação, embora a anestesia seja necessária para a obtenção de imagens com o pinhole colimador, uma vez que é exigido um maior intervalo de tempo para a aquisição da imagem (Broome, 2006 e Feeney & Anderson, 2007).

Ratio de absorção e taxa de absorção da tiróide

Se existir um aumento da actividade metabólica da tiróide vai existir um aumento proporcional na captação de pertecnetato, pelo que a quantificação da sua acumulação pode ser utilizada para prever a actividade da glândula (Daniel et al, 2002). Nos gatos, as glândulas salivares zigomáticas e maxilares concentram pertecnetato num grau semelhante ao da tiróide (Daniel et al, 2002 e Feldman & Nelson, 2004). É por isso que, o ratio de absorção na tiróide e nas glândulas salivares (Rt:s) é normalmente utilizado como critério de diagnóstico de uma hiperactividade na tiróide. Para a sua determinação pode ser utilizado um programa informático, que calcula as regiões de interesse e faz a sua comparação, mas ele também pode ser calculado visualmente, pelo operador (Broome, 2006). Ele é calculado a partir de imagens obtidas com LEAP, uma vez que há captação de um campo visual maior, com observação das glândulas salivares (Daniel et al, 2002).

O Rt:s está dependente da absorção do produto injectado (pertechnetato) tanto pela tiróide como pelas glândulas salivares. Como o grau de absorção desses tecidos varia com o tempo, e assim influencia o ratio, o protocolo estabelecido indica que a medição deve ser feita aos 20 minutos, limitando o risco anestésico (Daniel et al, 2002).

Existem outros ratios para além deste, que é o mais utilizado. Com efeito, temos o ratio tiróide e actividade de fundo (*background*) e o ratio entre os dois lobos da tiróide (Rt:t), obtido através da divisão do maior lobo pelo mais pequeno. Em ambos, um aumento do valor sugere Hipertiroidismo (Scrivani, Dykes, Page & Erb, 2007). Scrivani et al (2007) conduziram um estudo, onde alguns animais eutiroideos também apresentaram um Rt:t aumentado, o que conduz a falsos positivos. Ao comparar os dois métodos, Rt:t e Rt:s, os autores indicam que os dois exames têm uma especificidade semelhante mas o Rt:s tem uma maior sensibilidade. O Rt:s pode ser utilizado para prever a severidade do hipertiroidismo, já que está relacionado positivamente com as concentrações de T_4 nos animais hipertiroides. Como ele pode ser influenciado por uma disfunção da tiróide ou das glândulas salivares, têm também sido utilizados outros métodos para quantificar a absorção pela tiróide como os ratios acima referidos e a determinação da taxa de absorção pela tiróide ou percentagem de absorção dos radioisótopos pela mesma, que é mais trabalhosa (Daniel et al, 2002).

A taxa de absorção é um método melhor na previsão do estado metabólico da glândula, em comparação com os métodos de medição única. No entanto, o cálculo da percentagem de pertechnetato absorvido pela tiróide não é rotineiramente realizado, já que necessita de uma avaliação cuidada da dose injectada, com correcção da radioactividade de fundo (Daniel et al, 2002). Para além disso, Daniel et al (2002) encontraram uma melhor correlação com as concentrações de T_4 quando é calculado o Rt:s em comparação com o cálculo da percentagem de pertechnetato absorvido, principalmente se utilizarmos apenas o lobo mais afectado no ratio da tiróide e glândulas salivares, nos casos de aumentos assimétricos.

4.5.3.3. Interpretação

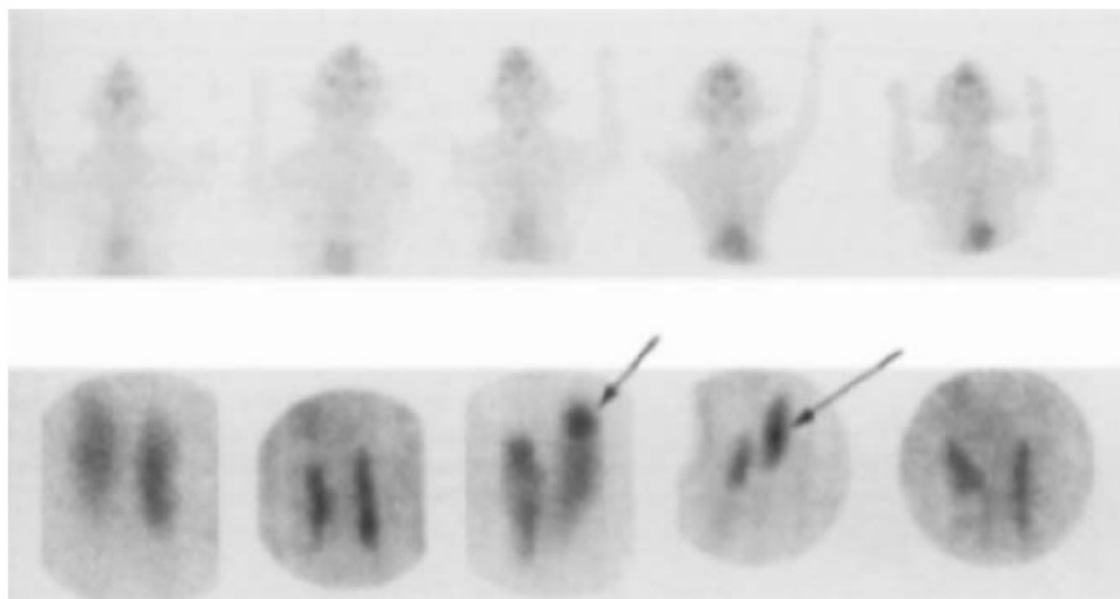
4.5.3.3.1. Tiróide normal

Numa tiróide normal, a visualização dos seus lobos deve ser fácil, com o aparecimento de duas zonas com radioactividade, posicionadas de forma relativamente simétrica e com tamanhos semelhantes (Feeney & Anderson, 2007). A quantidade de radioisótopo absorvida pela tiróide deve ser igual, ou ligeiramente inferior à quantidade absorvida pelas glândulas salivares (Fig. 13).

Assim, num gato com concentração normal de T_4 , não existem diferenças ao ser utilizada a média dos dois lobos da tiróide ou apenas o lobo onde a actividade é máxima, já que os dois lobos têm uma função relativamente igual e uma uniforme absorção (Daniel et al, 2002).

Têm sido realizados vários estudos para determinar o Rt:s de um animal eutiroides que pode variar entre 0,51 a 1,65, o que indica a necessidade de validar os valores normais para cada centro (Henrikson et al, 2008). No caso da administração do radioisótopo ser subcutânea pode existir alteração nestes valores normais, que podem variar entre 0,78 e 1,9 (Page et al, 2006).

Figura 13: Imagens ventrais obtidas de cinco gatos com valores de T_4 normais, 20 minutos após a injeção de pertecnetato (Daniel et al, 2002).



Legenda: As imagens de cima foram obtidas com um LEAP, onde se verifica que a absorção pela tiróide é inferior à das glândulas salivares (Rt:s < 1). As figuras de baixo foram obtidas com *pinhole colimator*, onde se observa o Rt:t igual a um. Note-se ainda que o terceiro e quarto animal têm um foco de maior absorção do pertecnetato (setas) (adaptado de Daniel et al, 2002).

4.5.3.3.2. Tiróide hiperfuncional

Tumores benignos

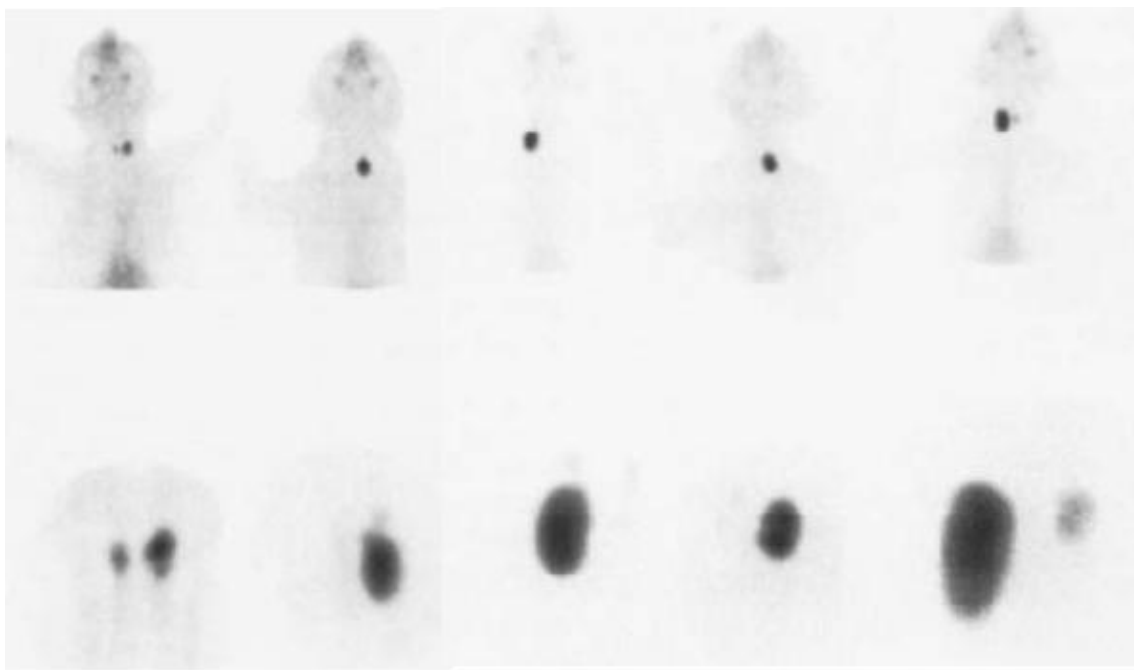
Nas neoplasias benignas ou tecido hiperfuncional existe uma absorção uniforme com margens regulares (Feeney & Anderson, 2007).

Aproximadamente 15 a 20% dos gatos hipertiroideus têm hipertiroidismo unilateral, em que o lobo que provoca a doença contém usualmente um adenoma solitário, com grande captação do radioisótopo, e Rt:s superior a 1. O lobo saudável encontra-se atrofiado, não funcional e não é visualizado (Fig. 14) (Daniel et al, 2002 e Feldman & Nelson, 2004). Mais uma vez, quando há administração do radioisótopo por via SC os valores estão aumentados, de forma que o aumento da actividade da tiróide é considerado apenas quando o ratio é superior a dois (Page et al, 2006).

Por outro lado, mais de 70% dos gatos hipertiroideus têm os dois lobos atingidos. Destes, apenas uma pequena percentagem tem um aumento simétrico (entre 10 a 15%), pelo que a

maioria apresenta uma hipertrofia assimétrica dos lobos (Fig.14). Ao permitir a localização dos nódulos, a cintigrafia impede que uma hipertrofia assimétrica seja confundida com uma situação de hipertiroidismo unilateral (Feldman & Nelson, 2004).

Figura 14: Imagens ventrais obtidas de cinco gatos com valores de T_4 aumentados, 20 minutos após a injeção de pertecnetato (Daniel et al, 2002).



Legenda: As imagens de cima foram obtidas com um LEAP, onde se pode verificar que a absorção pela tiróide é superior à das glândulas salivares ($Rt:s > 1$). Note-se a diminuição da absorção de fundo e das glândulas salivares com o aumento da absorção pela glândula. As figuras de baixo foram obtidas com *pinhole colimator*. Note-se ainda que o segundo, terceiro e quarto animal apresentam absorção unilateral e que esta é assimétrica em todos os outros animais (adaptado de Daniel et al, 2002).

Quando o gato apresenta um lobo hiperplásico e hiperfuncional na cintigrafia, ou seja, um lobo onde o $Rt:s$ é superior a 1, qualquer tecido tiroideano adicional que possa estar presente deve também ser considerado como anormal e provavelmente adenomatoso (Daniel et al, 2002 e Feldman & Nelson, 2004). Nos casos de absorção assimétrica, o lobo com absorção mais intensa deve ser o escolhido para o cálculo do $Rt:s$ (Daniel et al, 2002). À medida que a absorção pela glândula tiróide aumenta, vai havendo uma maior dificuldade em identificar as glândulas salivares e por consequência estabelecer o $Rt:s$ (Fig.14) (Daniel et al, 2002).

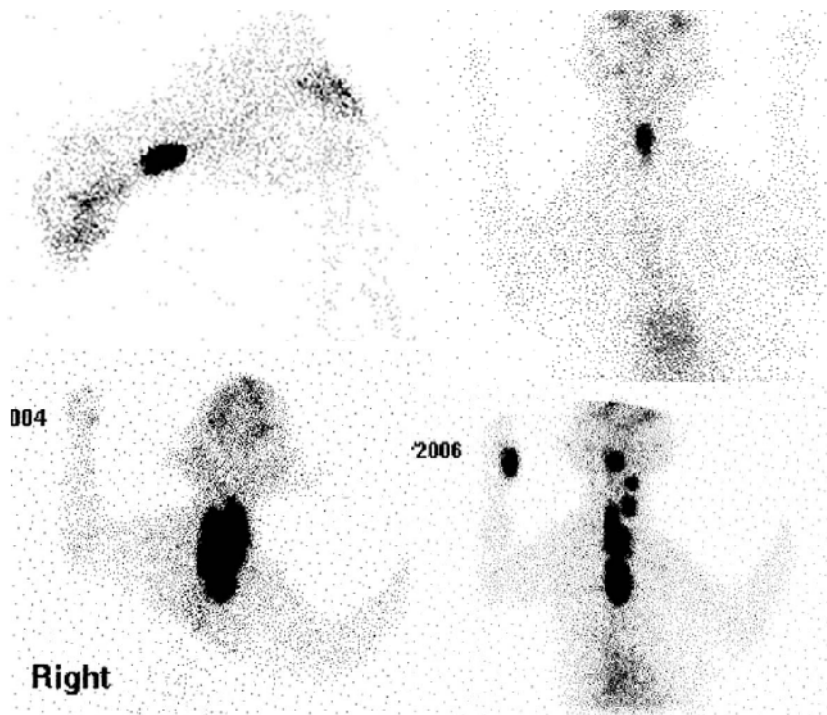
É importante referir que um estudo encontrou três gatos com focos de absorção aumentada do radioisótopo pela tiróide, com concentrações de T_4 normais no momento do exame e com $Rt:s$ normal (Fig.13). Estes focos de absorção, apesar de poderem ser normais e não patológicos, também podem ser nódulos hiperactivos, numa fase inicial de hipertiroidismo com valores normais de T_4 devido à flutuação normal (ver Cap. 4.2.1.2.) e onde a ausência

de supressão do tecido tiroideu normal se deveria à produção insuficiente de tiroxina pelos focos, sem alterações dos valores de TSH nem grandes evidências clínicas (Daniel et al, 2002).

Tumores malignos

Existem algumas características que podem ajudar a distinguir a origem maligna da neoplasia, tais como: a distorção dos lobos, actividade que se alastra para lá do limite da glândula, múltiplos focos de absorção, presença de múltiplas massas na região cervical, absorção que se estende caudalmente na direcção da entrada torácica, no mediastino cranial ou absorção pulmonar (Fig.15) (Feeney & Anderson, 2007 e Harvey et al, 2009).

Figura 15: Imagens de quatro gatos com carcinoma da tiróide (adaptado de Hibbert et al, 2009).



Legenda: Na fila superior observe-se uma única massa na região cervical Na fila inferior note-se no lado esquerdo uma massa que se estende da região cervical até à entrada do tórax e no lado direito cinco regiões com aumento de absorção, três na região cervical e duas intra-torácicas (adaptado de Hibbert et al, 2009).

Estudos recentes comprovam que a cintigrafia, por si só, não consegue discernir a natureza benigna ou maligna do tecido afectado, já que tanto os carcinomas não apresentam obrigatoriamente as características que os identificariam, e os tumores benignos podem existir com apresentações semelhantes às confinadas para os tumores malignos (Harvey et al, 2009 e Hibbert et al, 2009).

Quando um gato tem mais do que duas massas tiroideias, onde cada uma apresenta uma Rt:s superior a um, é muito provável tratar-se de um carcinoma funcional da tiróide. Alguns

destes animais têm apenas uma ou duas massas na tiróide, o que enfatiza a importância de se mandar analisar o tecido removido durante a tiroidectomia (Feldman & Nelson, 2004).

A cintigrafia com pertecnetato é o melhor método na Medicina Veterinária para reconhecer metástases de carcinomas da tiróide, mesmo existindo absorção do radioisótopo por massas que não têm origem na tiróide (Feldman & Nelson, 2004). A possibilidade da presença de tecido ectópico, que pode ser confundido com metástases, deve ser sempre considerada (Hibbert et al, 2009).

Tecido ectópico

Cerca de 8 a 21 % dos gatos hipertiroideus têm tecido tiroideu alterado no mediastino anterior ou na cavidade torácica, não existindo massas palpáveis durante o exame físico, sendo apenas localizado com a cintigrafia (Harvey et al, 2009).

O tecido ectópico pode ser encontrado desde a base da língua até à cavidade torácica e representa, normalmente, uma migração do esboço tiroideano durante a embriogénese (Chabanel, 1990). A ausência de uma tiróide palpável aumenta a suspeita de tecido ectópico intra-torácico, mas a presença de uma massa palpável não é suficiente para excluir a existência adicional desse mesmo tecido (Harvey et al, 2009).

4.5.3.4. Interações medicamentosas

Alguns fármacos podem interferir na captação do radioisótopo e, consequentemente, nos resultados obtidos. É o caso da administração de iodo, ou da ingestão excessiva de iodo na dieta que, ao actuar como competidor com o pertecnetato, vai interferir com a absorção do mesmo pela tiróide durante semanas. A suplementação com hormonas tiroideias também reduz a absorção deste isótopo (Feeney & Anderson, 2007).

Outros fármacos com capacidade de interferirem nos resultados são os fármacos que inibem a tiróide peroxidase e, consequentemente, diminuem a organificação do iodo e a ligação das iodotirosinas, como é o caso dos fármacos anti-tiroideanos. Deste modo, a administração de metimazol pode, eventualmente, alterar os achados da cintigrafia, porque, ao existir uma diminuição dos valores de T_4 e uma elevação de TSH, há um aumento potencial para absorção de iodo ou do radioisótopo, que não é afectada pelo metimazol (Feldman & Nelson, 2004 e Shiel & Mooney, 2007).

4.5.4. Ultrasonografia cervical

Através da ultrasonografia cervical, o veterinário pode medir a glândula o que permite estimar o volume de cada lobo (Chabanel, 1990). Ela permite localizar a glândula, observar determinadas alterações, e também é utilizada na realização de novas terapêuticas (ver Cap. 6.4.) (Feldman & Nelson, 2004). A ecografia desta zona pode necessitar anestesia ou

sedação e deve ser realizada com sonda de 10MHZ e o animal posicionado em decúbito dorsal e de pescoço esticado (Thoinet, 1996 e Feldman & Nelson, 2004).

Uma tiróide normal apresenta lobos com uma aparência fina, fusiforme, de ecogenicidade uniforme. Cada lobo está localizado numa posição adjacente e medial às artérias carótidas comuns. Os lobos são envolvidos por uma fina fáscia, hiperecogénica, que permite a delineação da glândula. Como o limite cranial e caudal de cada lobo é mais estreito, o delineamento das suas margens pode tornar-se difícil (Feldman & Nelson, 2004).

No hipertiroidismo, os lobos estão uniformemente aumentados e têm um formato tubular. Alguns apresentam lobulação suave a moderada com margens demarcadas e o parênquima apresenta uma ecogenicidade baixa a moderada, em comparação com o tecido periférico, pelo que, em relação à tiróide normal, são mais hipoecogénicas e não homogêneas (Thoinet, 1996 e Feldman & Nelson, 2004). Pensa-se que cerca de 10% dos gatos hipertiroideus possuem quistos nos lobos aumentados, que são facilmente visualizados no exame ecográfico, devido à sua estrutura anecogénica. Estes podem variar, podendo ostentar uma só câmara ou apresentar vários septos internos (Feldman & Nelson, 2004).

As medidas médias da tiróide nos animais eutiroideus são 20,4mm×2,5mm×3,2mm e nos gatos hipertiroideus são 21,1mm×6,7mm×6,8mm (comprimento × largura × altura). Já os seus volumes médios no estado eutiroideu e hipertiroideu são 85mm³ e 578mm³, respectivamente (Shiel & Mooney, 2007). Quando há presença de quistos, os lobos podem ter um comprimento dentro dos valores considerados normais mas são mais redondos e espessos, apresentando sempre um volume anormal, que varia entre 140 a 1000 mm³ (Feldman & Nelson, 2004).

Apesar de um estudo indicar uma fraca correlação entre este exame complementar e a palpação, a correlação entre a cintigrafia da tiróide e a sua ultrasonografia é muito elevada, de forma que é possível identificar o lobo responsável pela tireotoxicose nos gatos com hipertiroidismo unilateral e os dois lobos, quando a doença é bilateral, o que associado à sua maior disponibilidade e acessibilidade, torna este exame um concorrente da cintigrafia. No entanto, a ecografia não permite a localização de tecido ectópico ou de metástases distantes e não está recomendado como exame único para o diagnóstico de Hipertiroidismo. (Feldman & Nelson, 2004 e Paepe et al, 2008).

4.6. Biópsia da tiróide

A biópsia da tiróide pode ser realizada por punção Aspirativa com Agulha Fina (PAAF), que permite uma análise citológica, pela técnica percutânea ou pela técnica aberta, onde se obtém uma amostra do tecido, para exame histológico. As duas primeiras não são muito invasivas e podem ser realizadas quando a tiróide é facilmente imobilizada, enquanto que a última técnica é preferida se a glândula não pode ser imobilizada adequadamente ou

quando a primeira técnica não deu resultados conclusivos. Nos gatos, a biópsia aberta faz-se normalmente durante a realização da tireodectomia (ver Cap. 6.2) (Thoinet, 1996).

Este exame é normalmente realizado na parte caudal da glândula, que é o local menos vascularizado e porque garante a conservação das glândulas paratiróides externas. A biópsia permite confirmar a natureza tiroideia da massa cervical palpável e informar sobre a sua natureza histológica, garantindo assim um diagnóstico definitivo. Apesar disto, ela é raramente realizada, uma vez que há necessidade de anestésiar o animal, o que aumenta o risco do exame (Thoinet, 1996).

4.7. Diagnóstico farmacológico

O diagnóstico farmacológico deve ser considerado como o último meio de diagnóstico e iniciado apenas após terem sido excluídos os outros diagnósticos diferenciais possíveis (Feldman & Nelson, 2004).

Aqui, há administração da terapia anti-tiroideiana durante cerca de 1 mês e observação de possíveis melhorias nos sinais clínicos, indicadores de um Hipertiroidismo. É importante monitorizar os parâmetros sanguíneos e bioquímicos, uma vez que existe um risco potencial para a ocorrência de reacções adversas (Gunn-Moore, 2005).

5. HIPERTIROIDISMO E DOENÇAS CONCOMITANTES

A apresentação de tireotoxicose num gato com uma outra doença concomitante é um desafio de diagnóstico importante. Há doenças que podem ocorrer em associação com hipertiroidismo, em gatos idosos e com sinais idênticos aos que aparecem no estado hipertiroideu (Tabela 3). Assim, é importante manter um certo grau de alerta para a presença de outras doenças num animal idoso, mesmo após a confirmação do diagnóstico de Hipertiroidismo (Feldman & Nelson, 2004).

5.1. Hipertiroidismo e Função Renal

A avaliação clínica e manejo de gatos geriátricos com hipertiroidismo e doença renal concomitante são desafiantes para o clínico de pequenos animais (Feldman & Nelson, 2004). A IRC ocorre em 5,8% dos gatos, afectando 7,7% dos gatos com mais de 10 anos de idade e aparece em cerca de 30% dos gatos hipertiroideus que são tratados para o Hipertiroidismo (Langston & Reine, 2006). A IRC pode mascarar os sinais clínicos do Hipertiroidismo e suprimir as concentrações de TT_4 , que passam a apresentar valores dentro dos intervalos de referência e o Hipertiroidismo pode provocar um aumento da TFG e uma diminuição da massa muscular, o que dificulta o diagnóstico de IRC porque há uma diminuição da creatinina (Wakeling et al, 2008).

Assim, é importante encontrar parâmetros que ajudem a prever o estado da função renal. A medição da taxa de filtração glomerular antes do tratamento pode ser utilizado como indicador da falha renal (Mooney, 2005). Como alternativa temos as concentrações séricas de ureia e creatinina, bem como a densidade urinária e os valores de T_4 , embora sejam muito menos sensíveis quando comparados com a TFG (Boag et al, 2007; Riensche, Graves & Schaeffer, 2008 e van Hoek et al, 2009b).

Apesar de existir uma maior ênfase nos efeitos adversos provocados pelo tratamento do hipertiroidismo, também é possível que esta doença contribua para o desenvolvimento de IRC em alguns animais geriátricos. De facto, a hipertensão sistémica que acompanha frequentemente o hipertiroidismo pode originar uma hipertensão intraglomerular e hiperfiltração, factores reconhecidos como contribuidores para a esclerose glomerular e progressão da doença renal nos gatos (Feldman & Nelson, 2004). Por outro lado, a proteinúria pode ocorrer devido ao aumento da TFG, especialmente se houver hipertensão sistémica ou intra-renal. Esta diminui com o tratamento da afecção, mas não permite prever se há ou não desenvolvimento de Doença Renal (Langston & Reine, 2006 e van Hoek et al, 2009b).

5.2. Hipertiroidismo e Função Cardiovascular

Apesar das manifestações cardíacas serem sinais comuns no Hipertiroidismo Felino (ver Cap 3.2.1.) existem poucos estudos que indicam se existe resolução dos sinais com o tratamento do hipertiroidismo. Nos estudos consultados, as alterações cardíacas são normalmente reversíveis, num período de até 3 meses após o eutiroidismo ter sido atingido. No entanto, elas também podem aparecer somente após a terapia, pelo que os animais devem ser monitorizados antes e após a instituição do tratamento, apesar de menos de 10% dessas alterações terem importância clínica (Weichselbaum, Feeney & Jessen, 2005).

Se bem que os problemas cardíacos diminuam em resposta à diminuição dos valores séricos de T_4 , a sua importância e consequências no estado do animal podem obrigar a um tratamento específico. Weichselbaum et al (2005) indicam que uma frequência cardíaca superior a 220 bpm exige medicação específica para o sistema cardíaco. Tratamento cardíaco impõe-se sempre que existam situações de ICC (Chabanel, 1990 e Syme, 2007).

No caso de presença de CMH, os gatos beneficiam normalmente de uma terapêutica com diuréticos e agentes β -bloqueantes, como o propranolol. Os inibidores dos canais de cálcio normalmente também são benéficos, mas quando a doença é secundária ao Hipertiroidismo eles não trazem uma maior vantagem em relação aos β -bloqueadores, já que estes últimos agem directamente nos mecanismos responsáveis pelas alterações cardíacas (Chabanel, 1990).

Gatos com derrame pleural, derrame pericardiaco ou edema pulmonar necessitam de terapia independentemente da presença de cardiomiopatia primária ou secundária. A ICC pode ser controlada através da utilização de IECAS (inibidores da enzima conversora da angiotensina), que diminuem a resistência vascular periférica e se insuficiente, através de um tratamento diurético, como a furosemida a 2 mg/kg/dia seguido de 5 mg/kg de aldactazina PO, com monitorização da calémia (Chabanel, 1990). Já a utilização de propranolol deve ser efectuada com extrema precaução e, normalmente, é associada a um diurético e a um vasodilatador (Thoinet, 1996).

Henik et al (2008) conduziram um estudo para avaliar a eficácia do atenolol como terapêutica única, no manejo da taquicardia e hipertensão em gatos hipertiroides, mas que não se mostrou suficiente para restaurar os valores normais, pelo que é recomendada a sua utilização associada a um IECA ou à amlodipina. Como a hipertensão arterial pode aparecer após o tratamento do hipertiroidismo, associada ao comprometimento da função renal, a tensão arterial deve ser monitorizada a cada dois a três meses após atingir o eutiroidismo (Trepanier, 2007).

Por último, resta referir que, apesar de nunca terem sido relatados casos de tromboembolismo associados com hipertiroidismo é uma complicação possível, na medida que ocorre em 50% dos casos de cardiomiopatia nesta espécie (Chabanel, 1990).

6. TRATAMENTO

As três principais modalidades de tratamento do Hipertiroidismo estão disponíveis desde meados dos anos 80 (Edinboro et al, 2004). A remissão espontânea deste distúrbio não existe e a sua prevenção não é possível, uma vez que a causa é desconhecida. A ausência ou falha terapêutica vai resultar numa progressão insidiosa para a emaciação, disfunção cardíaca e metabólica severa e, por último, para a morte (Mooney, 2005). O tratamento do Hipertiroidismo passa pela remoção ou destruição do tecido anormal, inibição farmacológica da síntese das hormonas da tiróide ou controlo do efeito do excesso de hormonas nos tecidos periféricos (Mooney & Peterson, 2004). A Tiroidectomia ou utilização de iodo radioactivo para eliminação do tecido anormal são os únicos métodos de tratamento curativos. Já o manejo médico não é curativo, não estando indicado como tratamento único nos raros casos de carcinoma da tiróide (Mooney, 2005).

Cada método de tratamento tem as suas vantagens e desvantagens e nenhuma terapia pode ser considerada como a mais adequada (Tabela 7) (Mooney, 2005). A selecção do tratamento deve ser individualizada, tendo em conta vários factores, como a idade, a severidade da tireotoxicose, a presença de alterações cardiovasculares associadas, de doenças concomitantes ou complicações potenciais, o custo, a disponibilidade de centro de

medicina nuclear, da experiência do cirurgião e a vontade dos donos na aceitação do tratamento indicado (Mooney & Peterson, 2004).

Tabela 7: Vantagens e desvantagens dos diferentes tratamentos do Hipertiroidismo (adaptado de Feldman & Nelson, 2004; Mooney & Peterson, 2004 e Trepanier, 2007).

| Terapia | Vantagens | Desvantagens |
|---|--|---|
| Manejo médico (fármacos antitiroídeos) | 1. Reverte a tireotoxicose. | 1. Reações adversas |
| | 2. Disponibilidade elevada | 2. Medicação diária |
| | 3. Sem anestesia nem cirurgia. | 3. Hipotiroidismo iatrogénico |
| | 4. Sem equipamentos sofisticados | 4. Não é permanente |
| | 5. Sem hospitalização | 5. Depende da colaboração do dono e do gato |
| | 6. Reversível | |
| | 7. Cerca de 90% eficácia em animais que não têm reacções adversas. | |
| | 8. Barato, mas pode ter custos significantes a longo termo. | |
| Cirurgia | 1. Reverte a tireotoxicose | 1. Risco anestésico. |
| | 2. Fácil acesso à tiróide | 2. Dependente das qualificações e experiência do Médico Veterinário |
| | 3. Relativamente acessível | 3. Hipoparatiroidismo iatrogénico |
| | 4. Sem equipamento sofisticado | 4. Hipotiroidismo iatrogénico |
| | 5. Cura permanente | 5. Dano no nervo laringeo |
| | 6. Cerca de 90% de eficácia | 6. Falha na remoção da totalidade do tecido anormal (e reincidência da tireotoxicose) |
| | | 7. Irreversível |
| | | 8. Hospitalização necessária (1-10 dias) |
| Iodoterapia | 1. Reverte a tireotoxicose | 1. Disponibilidade limitada |
| | 2. Um único tratamento | 2. Equipamento sofisticado |
| | 3. Sem anestesia ou cirurgia | 3. Manipulação dos fármacos com risco para o operador |
| | 4. Redução rápida das concentrações de T ₄ | 4. Hospitalização prolongada |
| | 5. Cura permanente | 5. Hipotiroidismo iatrogénico |
| | 6. >90% eficácia | 6. Novo tratamento em 2-5% |
| | | 7. Caro |

6.1. Maneio Médico

Existem vários agentes farmacológicos que podem ser usados no Maneio Médico do Hipertiroidismo Felino. O manejo médico crónico baseia-se na inibição da produção ou

secreção das hormonas da tiróide, que permite o retorno ao eutiroidismo de forma rápida, na maioria dos casos. É uma opção fácil de implementar, facilmente disponível e relativamente barata, a maioria dos gatos são potenciais candidatos e, a não ser que haja suspeita de carcinoma da tiróide, existem apenas algumas contra-indicações. Para além disso, não necessita de anestesia, e as complicações peri e pós-operatórias associadas à tiroidectomia são evitadas e, ao contrário da iodoterapia, a hospitalização é desnecessária (Tabela 7) (Money, 2005).

Tabela 8: Fármacos utilizados no manejo médico do hipertiroidismo (adaptado de Mooney & Peterson, 2004).

| Fármaco | Modo de acção | Indicações | Dose | Contra-indicações |
|-----------------------------|---|--|--|--|
| Metimazol | Inibição da peroxidase da tiróide; Possíveis alterações na estrutura da TG. | Antes da cirurgia Maneio crónico | 5mg BID (TID) 5mg SID (BID) | Imediatamente antes da iodoterapia com ¹³¹ I; Se existem reacções adversas |
| Iodo | Inibição da tiróide peroxidase; inibição da libertação da hormona | Antes da cirurgia | Do dia 10-20: 21,25 mg TID; | Sozinho antes da cirurgia; antes da iodoterapia com ¹³¹ I; Maneio crónico |
| Iodo com propranolol | Bloqueador dos adrenoreceptor 1 e 2. | | 20 dias antes da cirurgia: 2,5-5mg TID | |
| Atenolol | Bloqueador dos adrenoreceptores 1. | Antes da cirurgia; Controlo sintomático | 6,25-12,5 mg SID ou BID | Sozinho, antes de cirurgia; Maneio crónico |
| Cálcio ipodate | Inibe a conversão periférica de T ₄ para T ₃ ; Liberta iodo. | Antes da cirurgia | 15 mg/kg BID | Antes da iodoterapia com ¹³¹ I; Maneio crónico |

Legenda: SID – uma vez por dia; BID – duas vezes por dia; TID – Três vezes por dia.

Por outro lado, são poucos os fármacos que estão disponíveis para um controlo a longo termo e como é necessária medicação diária, existe um grande risco de fraca colaboração, quer na administração regular da medicação quer na sua aceitação, tanto pelos donos como pelo gato. Isto tem repercussões na eficácia e nos custos, porque obriga uma monitorização mais frequente. Além disto, o desenvolvimento de reacções adversas pode exigir a retirada

do medicamento, de forma que, nem todos os gatos que iniciam tratamento médico podem ser mantidos a longo termo com este tipo de terapia (Mooney, 2005). Assim, ela é, normalmente, reservada a animais com idade avançada ou com doenças concomitantes, para quando os donos recusam outro tipo de tratamento ou quando não há mais tratamentos disponíveis. De todos os tratamentos, o médico é o único sem efeitos a longo termo e a melhor opção quando há possibilidade de deteriorização da função renal com a restauração do eutiroidismo (ver Cap.6.5.1.) (Mooney & Peterson, 2004).

A intervenção farmacológica também é necessária no pré-operatório de uma tiroidectomia e pode ser ainda utilizada para providenciar algum controlo, ainda que apenas clínico, enquanto o paciente aguarda a iodoterapia (Mooney, 2005).

Existe uma grande variedade de fármacos, resumidos na tabela 8 (Mooney & Peterson, 2004).

6.1.1. Fármacos Antitiroideos

Os fármacos antitiroideos incluem o propiltiouracilo (PTU), o benziltiouracilo, o metimazol e o carbimazol, que pertencem ao grupo das tioamidas (Thoinet, 1996). O propiltiouracilo e o benziltiouracil são derivados do tio-uracil e o carbimazol e o metimazol são derivados do tioimidazol (Thoinet, 1996). Como não têm acção citotóxica, não permitem a resolução permanente do hipertiroidismo (Feldman & Nelson, 2004).

Estes fármacos são concentrados activamente pela glândula da tiróide e actuam como inibidores da oxidação do iodo, inibem a sua organificação e impedem a ligação dos iodotirosis, para a formação da tiroxina, uma vez que impedem a acção da peroxidase da tiróide (Feldman & Nelson, 2004). Também actuam na TG, provocando a sua desnaturação, através de fixação (Ayma, 2006). Contudo, a absorção de iodo inorgânico pela tiróide, tal como a libertação das hormonas produzidas, não é afectada por estes fármacos, uma vez que eles não interferem na bomba de iodo que concentra o iodo no interior das células, nem na secreção das hormonas (Feldman & Nelson, 2004 e Trepanier, 2007). Deste modo, eles não inibem a libertação da hormona existente no interior da célula, o que explica o atraso de duas a quatro semanas entre o início da medicação e a diminuição das concentrações de T_4 e T_3 (Trepanier, 2007).

Os fármacos antitiroideos aparecem como um pilar terapêutico no maneio médico, tanto no Hipertiroidismo Felino como no Humano, devido ao seu efeito consistente na diminuição das concentrações das hormonas tiroideias circulantes. Estão muito recomendados para estabilização de gatos antes da cirurgia e são os únicos fármacos que podem ser usados de forma crónica no maneio desta afecção (Mooney, 2005).

6.1.1.1. Propiltiouracilo e Benziltiouracilo

O Propiltiouracilo foi o primeiro fármaco a ser utilizado no manejo dos gatos hipertiroideus no início dos anos 80 (Trepanier, 2006). É o fármaco menos potente mas o mais disponível, com a vantagem adicional de inibir a produção periférica T_3 (Mooney, 2005). Ele é administrado oralmente, tem rápida absorção e apresenta uma semi-vida plasmática de uma a duas horas nos humanos, após as quais sofre glucuronoconjugação ao nível do fígado. A eliminação de 80% do fármaco é realizada nas primeiras 24 horas pela urina. A sua posologia usual é de 150 mg/animal dividido por duas ou três tomas diárias, o que permite regressar a um estado eutiroideu, em 88% dos casos, em uma a duas semanas (Chabanel, 1990).

O benziltiouracilo existe desde 1949 e, tal como o PTU, inibe a conversão periférica de T_4 em T_3 . A sua posologia é de 5 a 10 mg/kg/dia *per os* (Ayma, 2006).

No entanto, estes fármacos estão associados a uma incidência inaceitavelmente alta de complicações importantes, como anorexia, vômitos, letargia, febre, linfadenopatias, presença de anticorpos anti-nucleares (ANAs), anemia hemolítica imuno-mediada e trombocitopénia, e mais raramente também podem provocar artralgias, pápulas e síndrome nefrótico, de modo que o seu uso não é recomendado nesta espécie (Thoinet, 1996 e Mooney & Peterson, 2004).

6.1.1.2. Carbimazol e Metimazol

6.1.1.2.1. Indicações

Estes fármacos estão recomendados em três situações: para normalizar as concentrações de T_4 de forma a avaliar o efeito da resolução do hipertiroidismo na função renal (ver Cap.6.5.1.); para a melhoria dos sinais clínicos durante o período que antecede o tratamento definitivo, o que diminui o risco de complicações pós-operatórias no caso de cirurgia e permite estabilizar o animal enquanto espera pela iodoterapia; como terapia principal, no tratamento a curto ou a longo termo do hipertiroidismo (Feldman & Nelson, 2004).

Assim, estes fármacos têm como objectivo a diminuição das concentrações séricas de T_4 para a metade inferior do intervalo de referência (Behrend, 2006).

Em Portugal e Espanha, o metimazol é o fármaco mais utilizado, com uma apresentação no mercado destinada ao Hipertiroidismo Felino (Felimazole, Laboratorios Esteve). Também se pode utilizar o carbimazol (NeoCarbimazole) (Melian, 2006).

6.1.1.2.2. Carbimazol

O carbimazol é um derivado do metimazol e foi originalmente desenvolvido para humanos, na esperança de se obter um fármaco com uma duração de acção maior, em relação ao metimazol (Mooney, 2005). Apesar da sua actividade antitiroideia inerente, quando

administrado oralmente, há uma conversão imediata para metimazol, de forma que apenas o metimazol é acumulado pela tiróide (Mooney, 2001). As concentrações de carbimazol são inferiores às concentrações que se obtêm após a administração da mesma quantidade de metimazol, já que, 5mg de carbimazol são aproximadamente equivalentes a 3mg de metimazol, o que explica as ligeiras diferenças nas doses recomendadas para os dois fármacos (Mooney, 2005).

6.1.1.2.3. Metimazol

Independentemente da via utilizada, o metimazol é concentrado activamente pela glândula tiróide, onde inibe a síntese das hormonas, mas não diminui o tamanho do bócio, que pode mesmo aumentar ao longo do tempo, apesar da terapia (Trepanier, 2006).

Estudos farmacológicos em gatos saudáveis mostraram que o metimazol tem uma boa biodisponibilidade quando administrado por via oral, que varia de 27% a 100%, com uma média de 80% (Thoinet, 1996 e Lécuyer, Prini, Dunn & Doucet, 2006). Tem um tempo de semi-vida de 4 a 6 horas ou 4 a 14 horas, segundo Feldman & Nelson (2004) e Mooney (2001), respectivamente, mas o seu efeito farmacodinâmico pode ter uma duração superior a 20 horas, que se deve à capacidade do fármaco, para se acumular na tiróide (Lécuyer et al, 2006). Estes fármacos são metabolizados ao nível do fígado e cerca de dois terços da medicação é excretada na urina passadas 48 horas (Thoinet, 1996 e Feldman & Nelson, 2004). Para além disso, eles conseguem atravessar a placenta e podem ser excretados pelo leite (Thoinet, 1996).

Como as suas acções parecem estar relacionadas com a dose administrada e com as concentrações intratiroideias e não tanto com o seu tempo de semi-vida, não é recomendada uma administração com um intervalo inferior a 8 horas (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney & Peterson, 2004).

6.1.1.2.4. Protocolos

O protocolo é formulado para um controle gradual do Hipertiroidismo, de forma a minimizar a possibilidade de ocorrência de efeitos secundários. O Hipertiroidismo Felino é uma doença crónica e progressiva, pelo que a sua resolução não tem de ser realizada, na maioria dos casos, de forma aguda (Feldman & Nelson, 2004).

Existem vários protocolos possíveis para o manejo médico com fármacos anti-tiroideos. No protocolo mais recomendado, o metimazol deve ser administrado oralmente na dose de 10 a 15mg/dia, em doses divididas, a cada 8 a 12 horas, dependendo da severidade da tireotoxicose, com a normalização da T_4 passadas 2 a 3 semanas após o início do tratamento, para a maioria dos gatos (Mooney & Peterson, 2004).

O carbimazol é recomendado numa dose inicial de 5 mg, TID (Mooney, 2005). O tempo necessário para atingir os valores normais está relacionado com as concentrações basais de T_4 , mas normalmente eles são alcançados de forma relativamente rápida, com uma média de uma a duas semanas após o começo da terapia. Contudo, a melhoria clínica só é observada passadas duas a três semanas (Mooney & Peterson, 2004 e Feldman & Nelson, 2004).

Apesar de este ser o protocolo mais recomendado, os efeitos adversos são menos comuns e menos severos com concentrações iniciais inferiores a 10-15 mg/dia o que, associado a um diagnóstico mais precoce, cria uma tendência para serem utilizadas doses mais baixas, ou seja, entre 2,5 e 5 mg de metimazol ou carbimazol BID durante duas semanas. Quando existem precauções específicas em relação aos efeitos secundários, pode ser realizada uma abordagem ainda mais conservativa, com uma administração de 2,5mg de metimazol por dia (ou 1,25 mg BID) (Feldman & Nelson, 2004).

Se o proprietário não observar efeitos secundários durante as primeiras duas semanas a dose de metimazol, pode ser aumentada para 2,5 mg TID (ou 5 mg na manhã e 2,5 mg à noite ou vice versa) por mais duas semanas. Já o carbimazol é aumentado para 5 mg BID após a primeira semana de medicação (Feldman & Nelson, 2004). Para uma rápida estabilização e como terapia pré-operatória, o metimazol pode ser utilizado numa dose 5 mg, ou de 2,5mg nos casos de doença moderada, BID durante 3 semanas (Mooney & Peterson, 2004).

Na prática, a dose inicial é prescrita por um período de 2 a 3 semanas, fornecendo tempo para uma melhoria clínica e assegurando a normalização dos parâmetros avaliados em mais de 90% dos gatos (Mooney, 2005). Depois deste período inicial, o gato deve ser avaliado pelo veterinário. Aí, é feita a anamnese e o exame físico ao animal, bem como a medição de T_4 total, que é realizada 4 a 6 horas após a administração de metimazol (pode ser ainda realizado um hemograma, bioquímicas sanguíneas e urianálise). Se o valor está dentro dos valores de referência, mantém-se a mesma dose e forma de administração até nova avaliação, passadas 2 a 6 semanas. Se a concentração de T_4 total estiver abaixo do valor de referência, a dose deve ser reduzida e, por último, se essa concentração continuar aumentada, sem melhoria nem deterioração dos sintomas clínicos do animal, deve existir um aumento da dose, de mais 2,5 mg a cada duas semanas, até estabilização dos valores (Feldman & Nelson, 2004). Doses de 25 mg a 30 mg raramente são necessárias no restauro do eutiroidismo (Mooney, 2005). Após restabelecimento dos valores de T_4 , o protocolo para terapia a longo termo pode ser iniciado. Por outro lado, se ocorrerem reacções adversas, a terapia deve ser descontinuada, pelo menos temporariamente, e deve ser avaliado se os efeitos podem ser resolvidos apenas com a diminuição da dose do fármaco ou se uma outra alternativa terapêutica é necessária (Feldman & Nelson, 2004).

Terapia pré-operatória

Após o tratamento inicial, a concentração de T₄ total circulante é medida e, se estiver dentro ou abaixo dos valores de referência, o animal tem indicação para cirurgia (nestes casos a última dose é dada na manhã do dia da cirurgia). No caso de gatos severamente atingidos, uma terapia pré-operatória mais demorada pode ser benéfica, mesmo quando há rápida normalização dos valores das hormonas tiroideias, antes de o animal ser considerado apto para a cirurgia (Mooney, 2005). Nestas situações, a dose é ajustada como seria realizado nos animais onde o manejo terapêutico é a única terapia utilizada, durante 6 a 12 semanas, período suficiente quer para atingir o eutiroidismo quer para a identificação dos animais que têm diminuição da função renal com a resolução da tireotoxicose (Feldman & Nelson, 2004).

Terapia a longo termo

Na terapia a longo termo ou manejo crónico, quando há normalização dos valores de T₄, a dose diária vai sofrendo uma diminuição de 2,5 a 5 mg, de forma a encontrar a dose mais baixa efectiva para a manutenção do eutiroidismo. Os ajustamentos da dose são baseados nas concentrações de T₄ total circulante que devem ser medidas a cada duas a três semanas, até ser encontrado um valor estável, e após isso a cada 3 a 6 meses, para controlo (Feldman & Nelson, 2004).

A maioria dos gatos necessita de 10mg de metimazol por dia ou entre 5 a 7,5 mg por dia, consoante os autores, embora existam alguns que necessitam de doses mais elevadas (15 a 20 mg/dia) ou mais baixas (como 2,5 a 5 mg/dia) (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney, 2005).

O metimazol está licenciado numa dose de 5 mg SID no manejo crónico ao passo que no carbimazol, doses de 5 mg BID têm sido suficientes em gatos hipertiroides (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney & Peterson, 2004).

Apesar das doses repartidas serem mais eficazes no tratamento dos gatos com Hipertiroidismo, as concentrações intra-tiroidianas do fármaco chegam a ser aproximadamente de 20 horas, o que, por vezes, possibilita, quando a colaboração com o dono ou com o paciente é um problema, uma administração por dia, para o manejo crónico (Mooney, 2005). No entanto, Trepanier, Hoffman, Kroll, Rodan & Challoner, (2003) concluíram que a administração única de metimazol não era tão eficaz como a administração em duas tomas.

O carbimazol, parece ter uma maior eficácia quando é administrado TID, embora a longo termo, uma administração BID seja suficiente (Feldman & Nelson, 2004). Este fármaco apresenta uma menor incidência de reacções adversas (Mooney, 2005).

Doses de metimazol superiores a 12,5mg são extremamente raras nestes animais, pelo que quando são necessárias deve ser descartada a possibilidade de ocorrerem devido à falha na administração por parte do proprietário (Feldman & Nelson, 2004).

Os primeiros três meses de terapia são os que mais monitorização exigem, porque, além da estabilização dos valores de T_4 , é quando há maior probabilidade de ocorrerem reacções adversas (Feldman & Nelson, 2004).

6.1.1.2.5. Via de administração

Apesar das drogas antitiroídicas serem normalmente administradas por via oral, a cooperação dos donos ou do animal pode ser problemática e a absorção intestinal pode estar comprometida nos animais que vomitam ou com doença gastrointestinal concomitante, como IBD ou linfoma (Mooney & Peterson, 2004 e Sartor, Trepanier, Kroll, Rodan & Challoner, 2004).

Assim, têm sido desenvolvidas outras vias de administração como a via transdérmica. Além de evitar a administração de comprimidos em gatos não cooperantes, a via transdérmica evita a passagem do fármaco pelo fígado antes de entrar na circulação sistémica, o que possibilita a diminuição da sua dose, com obtenção de uma concentração plasmática equivalente à da administração oral e, conseqüentemente, diminuição das reacções adversas. No entanto, a metabolização do fármaco também pode existir na epiderme (Lécuyer et al, 2006).

Em relação à eficácia desta via, estudos preliminares indicam uma menor disponibilidade do fármaco por via transdermal em comparação com a via oral ou a EV, embora um dos animais tenha apresentado uma biodisponibilidade, com esta via, de 100% (Hoffman et al, 2002). Já, Hoffmann, Marks, Taboada, Hosgood & Wolfsheimer, (2003) e Lécuyer et al (2006) mostraram a possibilidade de aplicação de metimazol num *pluronic lecithin organogel* (PLO), por via transdérmica protegida, em animais hipertiroídeos, com uma diminuição e normalização das concentrações de T_4 em 10 dos 13 gatos estudados.

Podem ser criados cremes com metimazol em qualquer concentração, embora a 20 mg/ml pareça ser a mais comum e efectiva. O composto está normalmente disponível em seringas de 1ml, o que permite ao dono, que deve estar sempre protegido com luvas, a colocação da dose apropriada no indicador. Assim, eles devem limpar a zona, normalmente o interior do pavilhão auricular ou a ponta da orelha, após o qual aplicam o creme, cujo excedente deve ser removido passados 30 a 120 minutos. No início, é aconselhada uma dose de 1mg, aplicada topicamente 1 vez por dia durante 2 semanas e depois 2 aplicações por dia, por mais duas semanas. Depois deste período inicial, o protocolo seguido é o mesmo do que para a administração oral (Feldman & Nelson, 2004). Até que estudos mais específicos sejam realizados, é recomendada a administração do creme de forma alternada, em cada

uma das orelhas (Trepanier, 2006). De facto, como não existe regulação na constituição dos cremes, a dose de metimazol é diferente consoante o creme, pelo que o produto final varia (Feldman & Nelson, 2004).

A via transdérmica aparece assim como uma via eficaz no estabelecimento de um estado eutiroideu, facto comprovado por alguns estudos (Hoffman et al, 2003; Sartor et al, 2004 e Lécuyer et al, 2006). Ela deve ser utilizada no tratamento a curto prazo ou então como alternativa à via oral, quando esta não é possível (Lécuyer et al, 2006).

6.1.1.2.6. Monitorização

A monitorização tem como objectivo verificar que as concentrações de T_4 se mantêm na metade inferior do intervalo de referência, assegurando, deste modo, as concentrações de LT_4 dentro dos valores padrão (Mooney & Peterson, 2004).

Em muitos gatos, o manejo médico resulta em valores de T_4 totais abaixo do intervalo de referência, embora não haja desenvolvimento de sinais clínicos de hipotiroidismo, nem aumento dos riscos inerentes à cirurgia. De facto, as concentrações de T_3 totais tendem a manter-se dentro dos valores de referência, o que mantém o estado eutiroideu, uma vez que a T_3 é metabolicamente mais activa do que a T_4 . Contudo, se a TT_4 está severamente diminuída, a dose de metimazol ou de carbimazol deve, se possível, ser diminuída (Mooney & Peterson, 2004).

A diminuição da actividade das enzimas do fígado permite uma monitorização alternativa, pouco cara mas inespecífica, das concentrações de T_4 total (Mooney, 2005). Porém, é necessário que a sua interpretação seja feita com cuidado, principalmente nos animais com doença hepática concomitante (Mooney & Peterson, 2001).

A medição dos valores de IGF-I, que se encontram negativamente relacionadas com a LT_4 , é ainda outra alternativa para monitorização. Quando os valores de LT_4 decrescem, os valores de IGF-I aumentam, o que pode trazer vantagens uma vez que a secreção de IGF-I não tem um ciclo pulsátil tão importante como a LT_4 , estando por isso menos sujeita a variações (Ayma, 2006).

Devido às possíveis reacções adversas (ver Cap. 6.1.1.2.7.), é recomendada uma monitorização entre as duas e as três semanas e entre as quatro e as seis semanas, que deve contemplar um hemograma e bioquímicas sanguíneas, para além da TT_4 . Esta avaliação deve ser realizada sempre que apareçam reacções adversas, para se poder decidir se há ou não necessidade de descontinuar a terapia. Para além disto, a monitorização dos parâmetros renais é importante, de forma a evitar situações de descompensação renal (Trepanier, 2006).

No caso da aplicação transdérmica, a monitorização é realizada no final dos dois primeiros meses, para confirmar a eficácia do tratamento (Trepanier, 2007).

O metimazol e o carbimazol não têm nenhum efeito na diminuição das lesões patológicas nos gatos com Hipertiroidismo, de forma que ao longo dos meses ou anos de tratamento, a tiróide ou os nódulos continuam a aumentar e como resultado, é comum existir a necessidade de aumentar progressivamente a dose de antitiroidianos, o que leva à necessidade de monitorização contínua, a cada três a seis meses. A presença de animais que deixam de responder adequadamente ao carbimazol ou ao metimazol pressupõe uma terapia alternativa (Mooney, 2005).

6.1.1.2.7. Desvantagens

O uso de fármacos anti-tiroideus tem desvantagens associadas, algumas das quais podem colocar em perigo a vida do animal. A maior desvantagem que eles apresentam é a necessidade de serem administrados uma, duas ou três vezes por dia, pelos proprietários (Feldman & Nelson, 2004).

Concentrações de T_4 subnormais desenvolvem-se, por vezes, durante o tratamento com estes fármacos, e embora os sinais de hipotiroidismo não sejam comuns nestas situações, se surgirem, as doses de metimazol devem ser reduzidas entre 25 a 50%, com reavaliação do animal passadas 4 a 8 semanas (Feldman & Nelson, 2004).

Por outro lado, o efeito do tratamento com metimazol antes da iodoterapia é controverso, sendo sugerido que ele melhora, piora ou não tem qualquer influência na iodoterapia (ver Anexo 7A) (Mooney & Peterson, 2004).

Além disto, a presença de reacções adversas pode colocar algumas contra-indicações e obrigam uma monitorização do animal, o que encarece o tratamento e obriga à colaboração do dono e do animal (Peterson, 2006b).

Reacções adversas

A maioria das reacções adversas associadas ao carbimazol e ao metimazol, que ocorrem em cerca de 10 a 15% dos gatos medicados, aparecem nos primeiros três meses de terapia. Os vómitos, com ou sem anorexia e a depressão, são as reacções mais comuns com o metimazol ou com o carbimazol e aparecem normalmente nas primeiras 3-4 semanas de terapia. Estes sinais normalmente são temporários e raramente exigem a retirada do fármaco, podendo haver descontinuação da administração até ao desaparecimento de todos os sinais, para depois se iniciar de novo a medicação, numa dose mais baixa (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney, 2005). De facto, a utilização de doses iniciais pequenas e um aumento progressivo das mesmas raramente origina reacções adversas (menos de 3% dos casos) (Feldman & Nelson, 2004).

Quando comparado com o metimazol, o carbimazol está associado a uma menor incidência de anorexia e vómitos, o que pode ser devido ao efeito irritativo gástrico directo destes

medicamentos ou ao gosto insípido do carbimazol, em comparação com o sabor amargo do metimazol (Trepanier, 2007).

Escoriações na cabeça e no pescoço provocadas pelo próprio animal foram vistas num pequeno número de gatos (2 a 3%) tratados com metimazol ou com carbimazol, nos primeiros três meses de terapia (Trepanier, 2007). Prurido e eritema generalizado também podem ocorrer (Trepanier, 2006). Nestes casos, o fármaco deve ser retirado e normalmente inicia-se terapia com glucocorticóides, de forma que é necessário escolher um tratamento alternativo (Mooney, 2005).

No início da terapia, podem ocorrer complicações hematológicas moderadas, como eosinofilia, linfocitose e leucopenia em até 16% dos animais tratados com metimazol e 5% dos casos tratados com carbimazol (Mooney & Peterson, 2004). Estas podem aparecer isoladas ou em conjunto com os sinais gastrointestinais (Feldman & Nelson, 2004).

Complicações mais sérias ocorrem em menos de 5% dos gatos tratados com metimazol, não existindo referência a casos mais graves provocados pelo carbimazol. Entre estas estão a agranulocitose e trombocitopénia, quer de forma isolada quer em conjunto, ou mais raramente, anemia hemolítica imunomediada que, normalmente, aparecem nos primeiros 3 meses de terapia (Mooney, 2005). Estes efeitos não estão relacionados com a dose (Mooney & Peterson, 2004).

A agranulocitose pode estar associada com febre, anorexia, letargia e infecções sistémicas e o metimazol tem sido associado com autoanticorpos contra os eritrócitos (Trepanier, 2007).

A continuação da terapia, quando existe trombocitopénia, pode provocar hemorragia significativa, com epistaxe, sangramento oral ou ambos (Trepanier, 2006). Weiss (2006) documentou ainda a presença de anemia não regenerativa (normocrómica e normocítica), leucopenia e trombocitopenia, num animal medicado com metimazol.

Para prevenir este tipo de situações, um hemograma completo está recomendado a cada duas semanas, nos primeiros três meses de tratamento, após o qual é realizado apenas se existir suspeita clínica (Behrend, 2006).

Toxicidade hepática, observada com o aumento das enzimas hepáticas (FAS e ALT) e das concentrações de bilirrubina na corrente sanguínea está descrita em menos de 2% dos casos de administração de metimazol (Mooney, 2005). A hepatopatia pode manifestar-se por anorexia, depressão severa, vômitos, letargia ou icterícia (Feldman & Nelson, 2004). A biopsia hepática mostra necrose e degeneração hepática (Trepanier, 2007).

Para ultrapassar as alterações hepáticas, são necessários dias a semanas de interrupção do fármaco, havendo por vezes necessidade de suporte nutricional ou fluidoterapia na recuperação (Trepanier, 2006). Na realidade, o término da terapia é obrigatório quando há desenvolvimento de reacções hepáticas ou hematológicas severas, com recuperação dos

níveis sanguíneos normais, após uma semana do início da descontinuação da terapia (Trepanier, 2007). Se o manejo médico é o único tratamento possível, a sua utilização só pode ser realizada com doses extremamente baixas (Feldman & Nelson, 2004).

O desenvolvimento de ANAs ocorre em aproximadamente 50% dos gatos tratados com metimazol por períodos superiores a 6 meses, quando são utilizadas terapias de doses altas (mais de 15 mg/dia). Apesar de ainda não terem sido reportados sinais clínicos de discrasias sanguíneas, nem de síndrome de lúpus (dermatite, poliartrite, glomerulonefrite, trombocitopenia, febre), a diminuição da dose utilizada é o mais recomendado uma vez que a formação de ANAs parece estar dependente da dose e da duração da terapia e é reversível com a redução da dose (Mooney & Peterson, 2004; Behrend, 2006; Trepanier, 2006 e Trepanier, 2007).

Miastenia grave adquirida e *cold agglutinin-like disease* foram descritas em alguns gatos tratados com metimazol (Mooney, 2005).

Também podem ocorrer alterações na coagulação sem associação com trombocitopenia, durante a administração de metimazol e também de PTU, e embora não exijam monitorização rotineira eles podem originar alterações nos parâmetros de coagulação dependentes da vitamina K e no teste de PIVKA (*protein induced by vitamin K absence or antagonism*) (Trepanier, 2006 e Trepanier, 2007).

A literatura refere ainda um caso de ocorrência de linfadenopatia reaccional na sequência de administração de metimazol, com resolução após a remoção da terapia (Niessen et al, 2007).

Quando a administração é tópica não existem diferenças nas reacções adversas hepáticas, hematológicas, e pruríticas, embora ocorram menos efeitos gastrointestinais quando comparada com a administração oral (Sartor et al, 2004 e Lécuyer et al, 2006). A ausência de vômitos pode ter várias explicações, mas meramente especulativas como o facto do fármaco, ao não contactar com a mucosa GI, não exercer o seu efeito irritativo sobre a mesma ou, como há diminuição da absorção, os picos das concentrações séricas do fármaco diminuem, e assim, o seu efeito ao nível do CTZ vai estar, também ele, reduzido (Hoffman et al, 2003).

Alguns gatos apresentam eritema e crostas na região onde o creme é aplicado, que não estão associadas com as escoriações faciais registadas na administração oral nem são, normalmente, severas o suficiente para descontinuar a terapia (Behrend, 2006).

A descompensação renal é um efeito adverso possível em todas as terapias do Hipertiroidismo (Trepanier, 2006).

5.1.1.2.8. Vantagens

As vantagens deste tipo de medicação são numerosas, mesmo quando comparadas com os outros dois tipos principais de tratamento (Tabela 7). O metimazol é bastante popular uma vez que é relativamente económico e facilmente disponível, não necessita de treino, instalações especializadas, nem hospitalização prolongada. A medicação é administrada pelos donos, é relativamente segura e pode ser dada independentemente da idade do animal. Para além de tudo o mais, o aparecimento de novas formas de administração permitiu a administração tópica (Feldman & Nelson, 2004).

Estes fármacos não apresentam qualquer risco de hipotiroidismo permanente ou de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, podem ser administrados indefinidamente e os efeitos mais importantes do fármaco (positivos ou negativos) são quase sempre reversíveis com a sua descontinuação. Estes dois fármacos são bem tolerados e seguros, sendo considerados como os fármacos antitiroideos de escolha. Entre o carbimazol e o metimazol, o primeiro pode ser melhor tolerado por alguns animais (Feldman & Nelson, 2004).

O metimazol é extremamente efectivo na resolução do Hipertiroidismo e na manutenção de um estado eutiroides, com estudos que indicam uma diminuição das concentrações séricas de T_4 em 99% da população estudada (262 gatos hipertiroides) (referido em Behrend, 2006).

6.1.2. Outros tratamentos médicos

As drogas antitiroideas são preferidas para o tratamento do hipertiroidismo, mas existem ocasiões onde são necessárias alternativas, quer por desenvolvimento de reacções adversas, quer por existência de contra-indicações, como na realização de iodoterapia, onde a utilização de drogas anti-tiroideas está relacionada com uma maior radioresistência no interior da glândula. No entanto, o manejo crónico desta doença é alcançado somente com carbimazol ou metimazol (Mooney, 2005).

Os bloqueadores α -adrenérgicos, o *stable iodine* ou *ipodate calcium* permitem um controlo a curto prazo, até que se opte por uma terapêutica mais permanente (Mooney, 2005).

6.1.2.1. Bloqueadores β -adrenérgicos

Propranolol e o atenolol são os beta-bloqueadores mais comumente utilizados em gatos com Hipertiroidismo (Mooney, 2005). Eles são utilizados para redução da actividade do SNS, através do controlo sintomático da taquicardia, polipneia, hipertensão, agressão e hiperexcitabilidade e na prevenção de arritmias que podem ocorrer durante a anestesia de gatos afectados (Mooney, 2005 e Trepanier, 2007). Assim, gatos com síndrome cardíaca hiperdinâmica, CMH, taquicardia e arritmias supraventriculares podem beneficiar da administração oral de propranolol (Feldman & Nelson, 2004). A sua utilização na diminuição

da tensão arterial através da diminuição da frequência cardíaca e do estado inotrópico do miocárdio, é importante, principalmente quando são utilizados na estabilização pré-operatória, devendo ser descontinuados entre 24 e 48 horas antes da cirurgia, uma vez que interferem com a tensão.

Tradicionalmente, estes fármacos são considerados como não tendo efeito directo na tiróide ou nas hormonas tiroideanas, no entanto pelo menos o propranolol pode inibir a conversão periférica de T_4 para T_3 em gatos e humanos. Eles são normalmente utilizados em combinação com os fármacos antitiroidianos, quando é necessário um rápido controlo dos efeitos clínicos ou com *stable iodine* para assegurar uma resposta mais efectiva. Sozinhos, também podem ser utilizados durante o tempo de espera para a iodoterapia ou, após a sua realização, nos gatos que não regressam imediatamente ao eutiroidismo (Mooney, 2005). Ele mostra-se ainda útil no maneio a curto-prazo dos gatos intolerantes ao metimazol, enquanto se planeia uma terapia alternativa (Trepanier, 2006).

Propranolol é um bloqueador β -adrenérgico não selectivo, e actua ao nível dos receptores β_1 , que se encontram no miocárdio e ao nível dos receptores β_2 , que estão nos brônquios e nos vasos, o que impede a sua utilização em gatos com asma, porque pode provocar um broncospasmo, bem como, em animais com ICC não controlada, devido à sua acção inotrópica negativa, pelo que nestes casos, ele deve ser utilizado com precaução (Chabanel, 1990 e Feldman & Nelson, 2004).

O propranolol pode ainda ser utilizado na iodoterapia, para prevenir os riscos cardíacos associados à libertação maciça de hormonas tiroideias, durante a destruição das células hiperfuncionais, embora tais situações não estejam descritas nos gatos (Chabanel, 1990 e Thoinet, 1996).

Atenolol é um bloqueador adrenoreceptor β_1 -selectivo, mais útil em algumas destas situações, uma vez que tem a vantagem de evitar os efeitos secundários provocados pelo bloqueio dos receptores β_2 , como o broncospasmo, principalmente importante em pacientes asmáticos e porque só é necessário uma administração por dia (Chabanel, 1990 e Mooney, 2005).

6.1.2.2. Stable Iodine

Doses elevadas de *stable iodine* (^{127}I) diminuem a taxa de síntese e libertação de hormonas tiroideanas (Efeito de Wolff-Chaikoff¹), provocando uma rápida redução das concentrações de T_4 , pelo que os seus efeitos são observados entre os 7 e os 14 dias, com melhoria dos sinais (Mooney, 2001 e Feldman & Nelson, 2004). Para além disso, elas reduzem a

¹ **Efeito de Wolff-Chaikoff:** Este efeito é um mecanismo protector da tiróide (Chabanel, 1990). No caso de aporte excessivo de iodo para a circulação sanguínea, quer pela dieta ou por administração parenteral, existe inibição da peroxidase da tiróide, o que origina o bloqueio da iodação proteica, da organificação e consequentemente da formação de hormonas tiroideias. Esta inibição tem duração de alguns dias, até existir adaptação da glândula ao aumento de iodo (Thoinet, 1996).

vascularização e dimensão da glândula tiróide, o que pode ser útil antes da tiroidectomia (Gunn-Moore, 2005).

A sua inconsistência, tempo de vida curto, efeitos erráticos na indução do eutiroidismo e possibilidade de exacerbação da tireotoxicose fazem com que o seu uso nunca tenha ganho muita popularidade (Mooney, 2001). De facto, é raro que ocorra completa remissão do hipertiroidismo com este método, e normalmente, perde-se o controlo da acção do fármaco passadas as primeiras semanas de tratamento (Feldman & Nelson, 2004). Está contra-indicado antes da administração de iodo radioactivo e tem uma grande incidência de reacções adversas associadas, como hipersialia e anorexia completa ou parcial, provocada possivelmente pela diminuída palatibilidade e podendo ser de tal forma importante, que pode originar uma lipidose hepática (Mooney, 2001 e Trepanier, 2007). Ocasionalmente pode existir colapso cardiovascular e morte súbita (Gunn-Moore, 2005).

Estudos sugerem a utilização de iodato de potássio (KIO_3) juntamente com propranolol, 20 dias antes da cirurgia, onde o propranolol é administrado numa dose de 2,5 mg a 5mg, TID, durante 20 dias (de forma a manter a frequência cardíaca menor do que 200 bpm) e o iodato de potássio apresenta-se numa dose de 21,25 mg a 42,5 mg, TID, durante 10 dias antes da cirurgia (Trepanier, 2007). Com este protocolo, as concentrações de TT_3 diminuem na maioria dos gatos (89%), e as concentrações de TT_4 caem para os valores de referência em cerca de um terço dos casos (36%). As reacções adversas do iodato de potássio são minimizadas se o fármaco for administrado em cápsulas de gelatina e se for utilizada uma dose relativamente pequena durante um período o mais curto possível (Mooney, 2005 e Trepanier, 2007). Para além do iodato de potássio existe ainda o iodeto de potássio (KI), que tem menor duração e pior palatibilidade, de forma que o primeiro é preferido (Trepanier, 2007). A combinação destes fármacos com o propranolol permite o controlo, não só do Hipertiroidismo como das alterações cardíacas. Contudo, as reacções adversas e complicações que ocorrem levam alguns autores a desencorajar a associação destes dois fármacos (Feldman & Nelson, 2004).

É importante referir que, se a dose deste fármaco não é suficiente, vai agravar o hipertiroidismo, uma vez que o iodo é o substracto para a formação das hormonas tireóideas. Por isto, muitos autores preferem associar o *stable iodine* aos antitiroideos, como o metimazol, que bloqueiam a organificação do iodo e a sua incorporação nas hormonas. O lítio tem sido experimentado no homem, para substituição do iodo, já que pode agir com o mesmo mecanismo, mas sem apresentar a desvantagem precedente (Chabanel, 1990).

6.1.2.3. Agentes colecistográficos

Alguns agentes colescistográficos, que são produtos de contraste iodados utilizados em exames imagiológicos, permitem diminuir a produção de T_4 , um efeito provavelmente

mediado pela libertação de iodo à medida que o fármaco é metabolizado, pela inibição periférica da conversão de T_4 em T_3 , através da inibição da 5'-deiodinase e porque inibem directamente a acção da TSH e a absorção celular de T_4 e T_3 (Feldman & Nelson, 2004 e Gallagher & Panciera, 2009).

Em Medicina Humana, os *ipodate* e *iopanoic acids* são agentes colecistográficos com sucesso e em Medicina Veterinária começam a existir alguns estudos sobre a sua eficácia e possibilidade de utilização (Gallagher & Panciera, 2009). De facto, num deles a administração de *calcium ipodate* permitiu a normalização das concentrações de TT_3 e a melhoria clínica, em mais de 60% dos animais (referido em Mooney & Peterson, 2004). Contudo, o seu efeito é normalmente transitório e a sua disponibilidade é limitada obrigando a pesquisa de outros agentes, como a *diatrizoate meglumine* ou o *iopanoic acid* (Gunn-Moore, 2005; Ayma, 2006 e Trepanier, 2007). Recentemente, foi dirigido um estudo piloto, para avaliar a eficácia e segurança da administração do *iopanoic acid* no controlo do estado hipertiroides com resultados indicadores de que este fármaco é seguro e constitui, provavelmente, uma boa alternativa ao *calcium ipodate* (Gallagher & Panciera, 2009).

6.1.2.4. Glucocorticóides

Nos humanos, as concentrações séricas de T_4 , de T_3 e de tiroglobulina diminuem com a administração de glucocorticóides, mas a sua acção ainda não foi avaliada em gatos (Feldman & Nelson, 2004). Um dos efeitos do excesso de glucocorticóides é a inibição da secreção de TSH, devido aos efeitos directos a nível hipotalâmico e pituitário tal como a promoção da conversão periférica da T_4 para rT_3 , e não para T_3 . Também pode existir um efeito inibitório directo na tiróide, principalmente durante o Hipertiroidismo, uma vez que os glucocorticóides podem promover a produção de enzimas que inibem a acção proteolítica dos lisossomas na tiroglobulina (Chen et al, 2008).

De facto, estudos em humanos demonstram que a associação entre metimazol e glucocorticóides tópicos aumenta a eficácia do tratamento para o hipertiroidismo. Os glucocorticóides, em associação com fármacos antitiroideos são efectivos no tratamento de crises tiroideias, pacientes resistentes aos fármacos antitiroideos, na redução do tamanho do bócio e na preparação peri-operatória para a tireoidectomia. No entanto, devido às desvantagens associadas a uma terapêutica com doses elevadas de glucocorticóides, não são utilizadas como manejo a longo termo (Chen et al, 2008).

6.1.2.5. Tiamina

Gatos que apresentam sinais associados a deficiência desta molécula, como a ventroflexão da cabeça (ver Cap. 3.2.6.), podem melhorar consideravelmente com a sua suplementação (Feldman & Nelson, 2004). Esta deve ser feita com hidróclorido de tiamina, numa dose de 1

a 2mg por dia e por via intramuscular, que deve ser mantida até à remissão dos sintomas. Após remissão, a suplementação por via oral com um complexo de vitamina B deve ser iniciada até que o estado hipertiroides do animal seja corrigido (Thoinet, 1996).

6.2. Maneio Cirúrgico: Tireoidectomia

A tireoidectomia é um procedimento relativamente simples, rápido e curativo pelo que muitas vezes é considerado como a opção de tratamento preferível, principalmente se a iodoterapia não for possível (Mooney, 2005). O seu sucesso está muito dependente da estabilidade do doente, da experiência do cirurgião e do anestesista (Gunn-Moore, 2005).

Ela é especialmente indicada quando os lobos hiperfuncionais estão perfeitamente identificados, idealmente através do uso de cintigrafia (Ayma, 2006). Normalmente é realizada para remoção da tiróide ou de um lobo da tiróide e ocasionalmente pode ser feita para obtenção de biopsias (ver Cap. 4.6.) (Padgett, 2002).

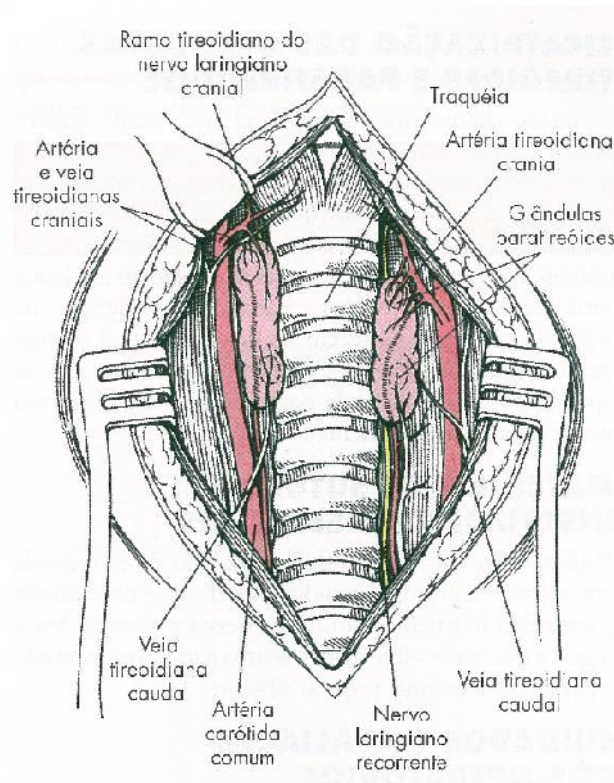
6.2.1. Considerações anatómicas

Um profundo conhecimento da anatomia da tiróide é extremamente importante de forma a evitar possíveis e importantes complicações pós-operatórias, por lesão das estruturas adjacentes (Radlinsky, 2007).

A glândula da tiróide é uma estrutura par, e está localizada em cada lado

da traquéia, normalmente distal à laringe (à cartilagem da tiróide) (ver Cap. 1.2.) (Padgett, 2002). O lobo direito pode estar localizado numa posição mais cranial do que o esquerdo (Fig.16) (Radlinsky, 2007). Quando a tiróide está aumentada de tamanho pode descer devido a migração gravitacional e por isso ser encontrada numa posição mais caudal (Padgett, 2002). Cada lobo tem duas glândulas paratiroideias associadas, mais pequenas do que a tiróide, cuja localização não é consensual para todos os autores, com a paratiroideia externa numa posição logo por baixo da cápsula da tiróide, normalmente cranial mas que varia bastante, podendo até estar

Figura 16: Glândula tiróide e estruturas adjacentes. (adaptado de Fossum, 2007).



localizada caudalmente, e uma paratiroideia interna que se encontra entre o parênquima da tiróide, numa posição variável, embora muitas vezes assuma uma posição mais caudal (Padgett, 2002 e Barber, 2004). A glândula paratiroideia externa pode ser distinguida pela sua coloração mais clara e forma esférica (Bichard, 2006).

As goteiras jugulares também se encontram ao pé das glândulas da tiróide, em relação mais íntima com o lobo direito e são constituídas pelas artérias carótidas, veias jugulares interna e o tronco vagosimpático. O nervo laríngeo recorrente é fino nos gatos e corre numa posição dorsal aos lobos da tiróide, com o ramo esquerdo dorsolateralmente à traqueia e ventralmente ao esófago e o direito lateralmente à traqueia e dorsomedialmente ao músculo esternotiroideu (Padgett, 2002 e Radlinsky, 2007). O lobo esquerdo relaciona-se mais de perto com o esófago (Radlinsky, 2007). Cada lobo é irrigado pela artéria tiroideia cranial, que é um ramo da artéria carótida (Padgett, 2002). A vasculatura venosa compreende as veias caudais e craniais da tiróide que acabam na veia branquicefálica ou na veia jugular interna, respectivamente (Radlinsky, 2007).

6.2.2. Estabilização pré-operatória e preparação do animal

O objectivo da medicação pré-operatória é a estabilização do animal, de forma a evitar ao máximo as complicações cirúrgicas que podem ocorrer (Feldman & Nelson, 2004). Para tal, a realização de ECG, radiografias torácicas e de uma ecocardiografia também são úteis, para detecção de potenciais problemas cardíacos (Fossum, 2007). Para além destes exames, os níveis de hormonas em circulação devem ser confirmados por análises laboratoriais e a realização de uma cintigrafia permite saber a localização exacta do tecido anormal, se a afecção é unilateral, bilateral, se existe tecido ectópico ou metástases distantes, o que é importante para o sucesso da intervenção cirúrgica (Padgett, 2002 e Radlinsky, 2007).

Para diminuir as complicações cardíacas e metabólicas associadas com a anestesia em gatos com hipertiroidismo e que podem ser graves, a administração de metimazol deve ser ponderada, de forma a alcançar o estado eutiroides duas a três semanas antes da intervenção cirúrgica (ver Cap. 6.1.) (Lobo et al, 2004). Se com a medicação o animal passar para um estado hipotiroideu, não é necessária a redução da dose do fármaco, uma vez que o risco anestésico provocado por um hipotiroidismo é menor do que o do hipertiroidismo (Chabanel, 1990). No entanto, gatos que apresentem apenas hipertiroidismo moderado, com valores moderadamente elevados de TT_4 , peso normal e sem alterações cardíacas severas, podem ser operados sem pré-tratamento (Bichard, 2006).

Para além do controlo da tireotoxicose, é importante avaliar a presença de doenças concomitantes, uma vez que problemas cardíacos (ICC ou arritmias), problemas renais ou simples perdas de peso devem ser identificadas e tratadas (Feldman & Nelson, 2004).

Deste modo, e porque por vezes a terapia com metimazol também não é tolerada, alguns animais beneficiam da administração de combinações com propranolol e iodato ou iodeto de potássio, ou da administração de outros β -bloqueantes (ver Cap. 6.1.2.) (Mooney, 2005).

A fraqueza muscular e hipocalcemia têm sido observadas em gatos com hipertiroidismo, que foi referido como atingindo 32% dos animais por Naan e os seus colegas (2006). Quando os animais se apresentam hipocalcêmicos, a suplementação com cloreto de potássio é necessária, numa dose de 74,5 mg/ml IV, SC ou IM, diluído em soro fisiológico numa proporção de 1:5 até que as concentrações de potássio normalizem (Naan et al, 2006).

Na preparação do animal para a cirurgia, deve ser realizada a tricotomia da área ventrocervical e cranioventral do tórax, que pode ser realizada no dia anterior para minimizar o tempo de anestesia. A fluidoterapia deve ser administrada antes e depois da cirurgia, em quantidades não superiores às de manutenção de forma a evitar um excesso de fluido que provoquem uma sobrecarga cardíaca (Feldman & Nelson, 2004).

6.2.3. Anestesia

Uma vez controlado o hipertiroidismo, existem vários protocolos anestésicos que podem ser utilizados (Feldman & Nelson, 2004).

A rápida taxa metabólica associada ao hipertiroidismo aumenta a absorção, distribuição, e inativação dos agentes anestésicos, o que faz com que sejam pacientes que devem ser cuidadosamente monitorizados (Feldman & Nelson, 2004). Para além disto, a maior parte dos pacientes encontram-se magros, pelo que a pesagem do animal é essencial para o cálculo das doses administradas (Thoinet, 1996).

Fármacos que estimulam ou potenciam a actividade adrenérgica, capazes portanto de induzirem taquicardias e arritmias devem ser evitados, enquanto que os fármacos capazes de prevenir essas mesmas situações são preferidos. Deste modo, a acepromazina é uma pré-medicação útil (0,1mg/kg IM), uma vez que para além do seu efeito sedativo reduz as manifestações autonómicas do hipertiroidismo e diminui a incidência das arritmias induzidas pela administração de barbitúricos (Thoinet, 1996 e Feldman & Nelson, 2004). No entanto, se o animal for agressivo, podemos optar pela medetomidina (80 a 100 μ g/kg IM), que tem um efeito nos animais excitados mais previsível do que a acepromazina (Naan et al, 2006). Por outro lado, anticolinérgicos como a atropina devem ser evitados porque causam taquicardia sinusal e são conhecidos por aumentarem as arritmias induzidas pela anestesia, tornando o glicopirrolato mais seguro e o escolhido nestes animais (Feldman & Nelson, 2004).

Xilazina e quetamina são evitadas e o isoflorano, se disponível, é preferível em relação ao halotano. A quetamina provoca um aumento da libertação de catecolaminas e o halotano e a xilazina aumentam a sensibilidade do miocárdio aos efeitos das catecolaminas (Thoinet,

1996). O propofol e o isoflurano são os fármacos normalmente recomendados na indução e manutenção da anestesia (Padgett, 2002).

Para a indução anestésica, o animal pré-medicado pode ser colocado numa câmara de indução de anestesia, com isoflurano, óxido nítrico e oxigénio (Feldman & Nelson, 2004).

No caso do animal apresentar cardiomiopatia, uma premedicação com butorfanol (0,2 mg/kg EV ou IM), seguindo-se de indução com diazepam (0,2 mg/kg EV) e *etomidate* (1 a 3 mg/kg EV) é uma boa alternativa, sendo a manutenção da anestesia feita com isoflurano ou sevoflurano (Fossum, 2007). Para simples sedação, por exemplo durante a consulta e exame físico, o demerol pode ser utilizado (Feldman & Nelson, 2004).

Um tempo mínimo de anestesia e monitorização cuidadosa são essenciais nestes animais, pelo que a utilização de um estetoscópio esofágico ou ECG contínua e medições repetidas da pressão arterial podem ajudar a prevenir ou a reconhecer complicações cardíacas. Arritmias com paragem cardíaca são a causa de morte intra-cirúrgica mais comum nestes animais (Feldman & Nelson, 2004).

6.2.4. Técnica operatória

Após o posicionamento do animal, que deve estar em decúbito dorsal, com o pescoço ligeiramente hiperextendido e os membros puxados caudalmente, a técnica operatória inicia-se com uma incisão ventral na linha média, desde a laringe até ao manúbrio com exposição dos músculos esternohioideus (Radlinsky, 2007). Os músculos esternohioideus e esternotireoideus são separados por dissecação romba na linha média e são suavemente afastados, com o auxílio de um retractor, que mantém o campo exposto (Mooney & Peterson, 2004 e Fossum, 2007). Deste modo, os dois lobos da tiróide e as glândulas paratiroideias externas são visualizadas antes da extracção, bem como os vasos da traqueia, a goteira jugular e o nervo laríngeo recorrente direito, de forma a serem evitados. Os lobos tiroideus normais têm usualmente uma coloração que varia entre pálida a bronzeada, enquanto que os lobos adenomatosos ou hiperplásicos são tipicamente vermelhos a acastanhados (Feldman & Nelson, 2004). O suprimento sanguíneo da glândula é facilmente identificado pelo pedículo vascular por onde o sangue entra e sai (Radlinsky, 2007).

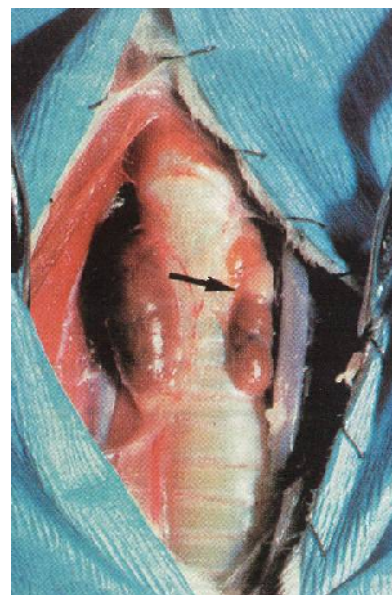
Após a tiroidectomia, o campo cirúrgico é cuidadosamente examinado, para que se proceda à correcta hemostase do campo antes do seu encerramento, realizado através de duas suturas, uma de aproximação do tecido subcutâneo e outra da pele (Mooney & Peterson, 2004 e Fossum, 2007).

6.2.4.1. Tiroidectomia unilateral versus bilateral

É estimado que os dois lobos da tiróide estejam afectados em mais de 70% dos gatos com Hipertiroidismo, o que exige uma tiroidectomia bilateral. No entanto, a maioria dos gatos têm doença bilateral assimétrica, com apenas um dos lobos visualmente anormal e palpável, pelo que ao ser realizada uma tiroidectomia unilateral, a reincidência da doença ocorre passados cerca de 12 meses (Fig. 17) (Mooney, 2005).

Assim, imagens da tiróide são obviamente úteis para a observação do envolvimento dos lobos, mas isso exige acesso a imagens nucleares, o que limita a sua disponibilidade. Ultrasonografias de alta resolução, capazes de observar o tamanho dos lobos e a aparência do parênquima, também podem ser úteis na caracterização do tecido da tiróide, quando a cintigrafia não está disponível, o que ajuda na decisão que é, quando estes exames não efectuados, tomada na cirurgia (Mooney, 2005). Muitos cirurgiões realizam, por isso, de forma rotineira, uma tiroidectomia bilateral não levando em conta o tamanho ou a aparência dos lobos da glândula, embora acarrete maiores riscos pós-operatórios, principalmente em relação à manutenção da homeostasia do cálcio (Mooney & Peterson, 2004; Lobo et al, 2004 e Mooney, 2005). Já Feldman & Nelson (2004) defendem a realização de tiroidectomia unilateral, quando existe apenas um lobo aumentado, aconselhando-se a biópsia da glândula contralateral.

Figura 17: Aumento assimétrico da tiróide, no lobo direito. Note-se a glândula paratiroideia externa esquerda (seta) (Fossum, 2007).



6.2.4.2. Técnica intracapsular versus técnica extracapsular

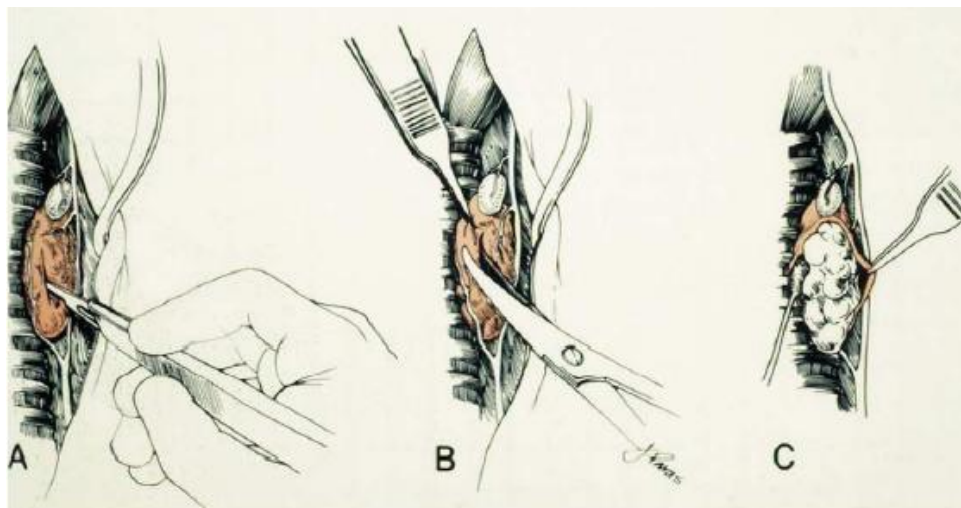
A tiroidectomia pode ser realizada por técnica extra ou intracapsular (Mooney, 2005). As duas técnicas foram pensadas para preservar a glândula paratiroideia e para a manutenção da eucalcemia (Mooney & Peterson, 2004).

Em casos unilaterais a escolha da técnica não é importante, uma vez que uma glândula paratiroideia é suficiente na manutenção da eucalcemia, mas quando a intervenção é bilateral, a escolha da técnica é essencial (Mooney, 2005).

Na tiroidectomia extracapsular, não existe dissecação do parênquima da tiróide (Padgett, 2002). O lobo da tiróide e a cápsula são removidos, depois da ligação da artéria tiroideana cranial, que mantém o fornecimento sanguíneo à glândula paratiroideia externa, e a dissecação é realizada no sentido caudo-cranial (Mooney, 2005 e Bichard, 2006). Contudo, esta técnica está associada a uma prevalência exagerada de hipoparatiroidismo pós-

operatório e não é, hoje em dia, recomendada para a tireoidectomia bilateral. Já no caso de tireoidectomia unilateral, ela pode ser utilizada e há ligação dos vasos tireoideus craniais e caudais, ao que se segue o corte e dissecação em torno da glândula, permitindo a remoção simultânea da tireóide e das glândulas paratireoideias (Thoinet, 1996).

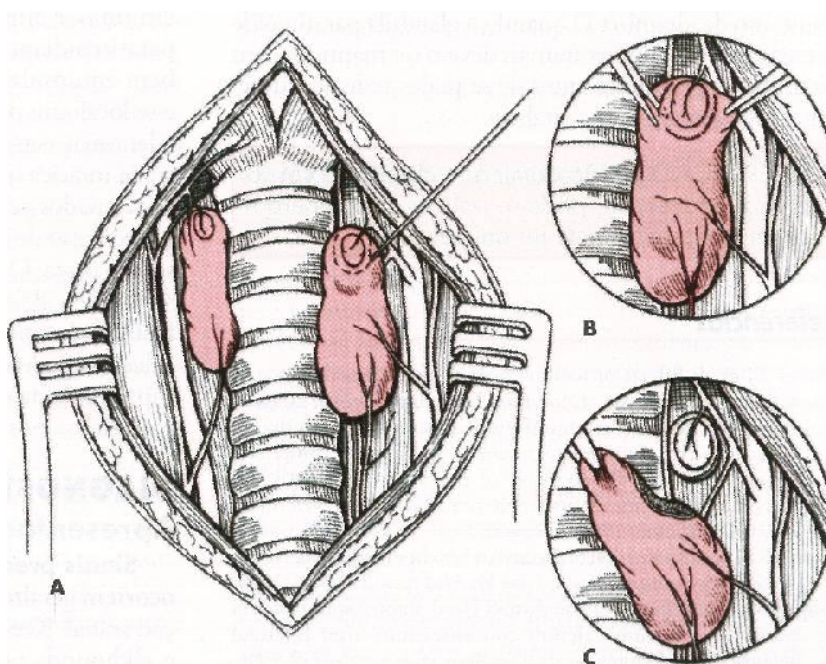
Figura 18: Técnica intracapsular clássica (Bichard, 2006).



Na tireoidectomia intracapsular, há uma minimização dos danos provocados na vascularização da glândula paratireoideia, uma vez que a cápsula da tireóide não é removida (Padgett, 2002). Assim, a cápsula da tireóide sofre uma incisão caudoventralmente, numa zona avascular (Fig. 18A), que é alargada cranialmente com o auxílio de pequenas tesouras (Fig. 18B), após ligação e secção da veia tireoideia posterior (Thoinet, 1996 e Fossum, 2007). O lobo é removido por dissecação romba, através de cotonetes e a cápsula é deixada *in situ*, preservando o suprimento sanguíneo da glândula paratireoideia cranial (Fig. 18C) (Padgett, 2002). Esta dissecação deve ser cuidadosa, para prevenir o dano das glândulas paratireoideias ou o dano do seu suprimento sanguíneo e a hemostase meticulosa, que é importante em todas as técnicas, permite manter uma boa visualização do campo cirúrgico (Bichard, 2006 e Fossum, 2007). Normalmente as pequenas hemorragias que podem existir durante a dissecação são controladas com simples pressão (Chabanel, 1990). Se a tireóide ficar fragmentada durante a sua extracção, deve ser realizada a remoção de todos os fragmentos (Bichard, 2006). No entanto, esta técnica está associada a um risco importante de recorrência devido ao crescimento do tecido aderente à cápsula (Mooney, 2005).

Por isso, as duas técnicas foram modificadas, de forma a minimizar o risco de hipoparatiroidismo pós-operatório ou de hipertiroidismo recorrente (Mooney, 2005). A técnica extracapsular modificada usa um cautério bipolar de ponta fina, em vez de ligaduras, minimizando a dissecação romba em torno das glândulas paratiroideias externas e providenciando uma melhor hemostase (Mooney, 2005 e Fossum, 2007). Efectua-se a cauterização da veia tiroideia caudal e a cauterização da cápsula da tiróide, a uma distância de aproximadamente 2 mm da glândula paratiroideia externa, com atenção na preservação do suprimento sanguíneo para a paratiroideia (Fossum, 2007 e Radlinsky, 2007). Após cauterização, existe remoção da glândula, com tesouras pequenas para cortar o lobo na área cauterizada e dissecação romba, utilizando os cotonetes húmidos, para separar a tiróide da glândula paratiroideia e dos tecidos envolventes (Fig. 19) (Bichard, 2006; Fossum, 2007 e Radlinsky, 2007). As hemorragias mais pequenas que existem em torno da glândula paratiroideia podem ser controladas com a utilização do cautério bipolar (Bichard, 2006). É **Figura 19: Técnica extracapsular modificada** (Fossum, 2007).

importante manter a artéria tiroideia cranial e os seus ramos, principalmente os que se dirigem para a paratiroideia externa (Fossum, 2007). A continuação caudal da artéria tiroideia deve ser laqueada (Radlinsky, 2007). A técnica intracapsular modificada é idêntica à técnica intracapsular mas existe remoção da maioria da cápsula depois da dissecação, com excepção da zona da glândula paratiroideia externa e dos seus vasos sanguíneos (Fossum, 2007). Esta técnica pode provocar o escurecimento do campo cirúrgico devido a hemorragia o que aumenta o risco de lesão de um nervo, das carótidas ou das paratiroideias e torna a técnica extracapsular mais atractiva, para além de ser mais rápida (Feldman & Nelson, 2004).



Legenda: A. Cauterização com cautério bipolar de ponta fina; B. Remoção da glândula na área cauterizada com auxílio de tesouras finas e pequenas; C. Dissecação da glândula, de forma a libertá-la dos tecidos adjacentes e das glândulas paratiroideias.

Não existem diferenças significativas na taxa de ocorrência de hipocalcemia ou de recorrência entre estes dois métodos, que são considerados igualmente apropriados para uma tireoidectomia bilateral em gatos (Mooney, 2005).

6.2.4.3. Tireoidectomia estagiada e auto-transplante da glândula paratiroideia

O tecido da glândula paratiroideia pode sofrer revascularização, mesmo quando as glândulas são removidas e subsequentemente transplantadas, pelo que foi proposto uma tireoidectomia estagiada com 3 a 4 semanas entre cada uma das intervenções e com autotransplante da glândula paratiroideia externa em cada uma das intervenções, de forma a permitir revascularização do tecido paratiroideu ipsilateral antes da remoção da glândula contralateral, mas nunca ganhou grande popularidade, devido aos elevados custos e riscos associados a duas anestésias gerais (Mooney, 2001).

Recentemente, apareceram técnicas mais simplificadas, como a tireoparatireoidectomia completa e posterior auto-transplante da glândula paratiroideia, sem hipocalcemia pós-operatória (Mooney, 2001). Nesta técnica a glândula paratiroideia é colocada num local distante da sua localização normal, após a sua dissecação cuidadosa, para que esteja livre de tecidos periféricos, incluindo as células adenomatosas. Antes de ser recolocada, a glândula paratiroideia sofre ainda secção em pequenas partes, que não devem ter mais de 3 mm de diâmetro cada uma (normalmente 1mm) e que podem, finalmente, ser dispostas na face ventral do músculo esternohióideu ou noutras localizações (Feldman & Nelson, 2004). Como a revascularização da glândula demora 7 a 14 dias, este procedimento não previne a ocorrência de hipocalcemia severa na primeira semana após a cirurgia (Naan et al, 2006).

6.2.5. Complicações pós-operatórias

As complicações mais importantes associadas com a tireoidectomia são a mortalidade relacionada com a cirurgia, o hipoparatireoidismo pós-operatório e a recorrência de Hipertiroidismo (Naan et al, 2006).

Em relação à tireoidectomia bilateral, a hipocalcemia é talvez a complicação importante que atinge 11 a 82% dos gatos, dependendo do método utilizado (15 a 36% dos animais submetidos à técnica intracapsular, 33% com a mesma técnica modificada, 82% com a técnica extracapsular, 23% com a técnica modificada e 11% com a técnica estagiada) (Feldman & Nelson, 2004 e Fossum, 2007). No entanto, Naan et al (2006), que utilizaram a técnica intracapsular modificada registaram hipocalcemia em apenas 5,8% dos animais, o que sugere que a experiência do cirurgião pode ser um factor determinante na evolução dos gatos sujeitos a tireoidectomia. Na tireoidectomia unilateral esta situação não se coloca uma vez que só é necessário uma das glândulas paratiroideias para a manutenção da homeostasia do cálcio (Mooney & Peterson, 2004).

Mesmo na maioria dos gatos que mantêm as paratiroideias activas, existe hipocalcemia, que é moderada, temporária e atribuída ao restabelecimento das reservas esqueléticas, que sofreram depleção de cálcio durante a tireotoxicose, originando valores de cálcio abaixo dos valores de referência por vários dias (Feldman & Nelson, 2004). Uma hipocalcemia temporária também pode ser provocada por edema, especialmente quando é utilizado o electrocautério para o controlo da hemorragia (Naan et al, 2006).

Esta hipocalcemia moderada (7 a 9 mg/dl) deve ser diferenciada da situação severa, da hipocalcemia aguda ou do agravamento progressivo da condição, que está associado com o hipoparatiroidismo iatrogénico que pode ocorrer se existe comprometimento, permanente ou temporário, das glândulas paratiroideias, como quando lhes é negado o suprimento sanguíneo ou quando são inadvertidamente removidas durante a tiroidectomia bilateral (Mooney, 2005).

Hipocalcemia moderada ocorre na maioria dos gatos, entre o primeiro e o quinto dia após a cirurgia, embora tratamento seja apenas necessário quando existem sinais clínicos (Mooney, 2005). Dentro desses sinais, podemos encontrar anorexia, letargia, vocalização, taquipneia, ansiedade, depressão, prurido, fasciculações faciais (principalmente no focinho e nas orelhas), comportamentos anormais (como hiperactividade ou desorientação), irritabilidade, dores musculares, ataxia, tetania, convulsões generalizadas ou colapso, numa situação mais severa (Feldman & Nelson, 2004; Mooney & Peterson, 2004; Fossum, 2007 e Cunha et al, 2008). Os sinais, que normalmente só existem quando as concentrações de cálcio baixam para valores inferiores a 6,5 mg/dl, aparecem usualmente nas primeiras 24 a 96 horas embora possam ocorrer somente passados 5 a 6 dias (Padgett, 2002 e Fossum, 2007). Se o animal for monitorizado com um ECG, o alongamento do intervalo QT e o aumento do segmento ST são indicadores de hipocalcemia (Chabanel, 1990).

O hipoparatiroidismo normalmente não é permanente e a recuperação da função da glândula paratiroideia pode ocorrer entre dias a meses após a cirurgia, mais usualmente pelo 14º dia, o que pressupõe uma lesão reversível da paratiroideia ou uma activação do tecido acessório paratiroideu, presente em cerca de 35 a 50% dos gatos e que pode estar localizado na fascia peritrapeal, mediastino e pericárdio (Mooney & Peterson, 2004 e Cunha et al, 2008). Nesta situação, a homeostase do cálcio é mantida através de um mecanismo PTH independente e os animais afectados têm um risco maior para desenvolverem hipocalcemia no futuro, o que obriga a uma adequada monitorização (Mooney & Peterson, 2004). A presença deste tecido ectópico não permite manter as concentrações de cálcio normais imediatamente após a paratiroidectomia (Naan et al, 2006).

Outras complicações pós-operatórias potenciais, mas menos frequentes, são as hemorragias, o Síndrome de Claude Bernard-Horner², a paralisia ou edema da laringe com mudança de voz, provocados por dano do nervo laríngeo recorrente durante a intervenção (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney & Peterson, 2004). O dano do nervo pode ainda manifestar-se, embora mais raramente, por tosse ou por uma dispneia alta (Chabanel, 1990).

As concentrações circulantes das hormonas da tiróide normalmente caem para valores abaixo do intervalo de referência durante semanas a meses após a tiroidectomia. Apesar do hipotiroidismo raramente ser uma sequela, devido à normalização da produção de hormonas tiroideas por activação do lobo contralateral nos casos de tiroidectomia unilateral ou pelo tecido acessório da tiróide nos casos bilaterais, pode haver recomendação da suplementação de T₄, especialmente nos casos de tiroidectomia bilateral (Mooney, 2005).

A recorrência da afecção hipertiroidia é sempre possível depois de uma tiroidectomia, embora exista uma maior probabilidade com a técnica intracapsular e os gatos devem ser monitorizados a cada 6 a 12 meses (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney, 2005). Mesmo assim, a taxa de recorrência é baixa e normalmente está associada à existência de tecido ectópico tiroideu hiperplásico (Naan et al, 2006 e Radlinsky, 2007).

Assim, a sua recorrência varia entre 0 a 36%, dependendo da técnica utilizada, embora a técnica intracapsular esteja associada a uma maior recorrência do que a técnica extracapsular. A técnica extracapsular varia entre 0 e 9% e a técnica intracapsular apresenta 8% de casos com recorrência em dois estudos realizados, mas 22% num outro. As técnicas modificadas intracapsular e extracapsular estão associadas com 0 a 5% e 4% de recorrência, respectivamente (referido em Radlinsky, 2007).

6.2.6. Medicação pós-operatória e monitorização

Na monitorização pós operatória a fluidoterapia, que deve terminar o mais rapidamente possível, e o débito urinário devem ser rigorosamente controlados. O sistema cardiovascular deve ser monitorizado com auscultação periódica, para detecção de eventual edema pulmonar, com ECG e com medição da pressão arterial, para detectar possíveis arritmias e desordens hipo ou hipertensivas (Feldman & Nelson, 2004). Sempre que possível, é preferível manter um controle electrocardiográfico do animal até que este recupere da anestesia (Chabanel, 1990). Uma cobertura antibiótica é sempre essencial para evitar qualquer tipo de infecções e no manejo analgésico pós-operatório pode ser utilizada buprenorfina, numa dose de 10 µg/kg a cada 8 horas (Thoinet, 1996 e Naan et al, 2006).

Esta intervenção tem consequências directas ao nível do cálcio, pelo que uma monitorização especial deste mineral deve ser efectuada. O Hipotiroidismo e a recorrência

² **Síndrome de Horner:** Este síndrome resulta da lesão do tronco simpático cervical e caracteriza-se por manifestações oculares, do lado lesionado, como proeminência da terceira pálpebra, enftalmia ou miose (Chabanel, 1990).

do Hipertiroidismo são duas condições que exigem monitorização e estão descritas, juntamente com a monitorização dos níveis de cálcio com maior detalhe no Anexo 5.

6.3. Iodoterapia

A iodoterapia aparece como tratamento de escolha para vários autores, sem morbilidade ou mortalidade associadas (Peterson, 2006). As células da tiróide não diferenciam o iodo radioactivo do *stable iodine*. Assim, nos humanos, a tiróide de pacientes tireotóxicos retira mais de 50% da dose de iodo radioactivo da circulação, que é concentrado na glândula e emite radiações, que destroem as células tiroideias funcionais, permitindo desse modo a conservação das células foliculares atrofiadas, o que evita uma futura situação de hipotiroidismo (Feldman & Nelson, 2004).

A sua primeira utilização em Medicina Humana data de 1941, mas em Medicina Veterinária só viria a ser utilizada em 1981 (Thoinet, 1996). O objectivo deste tratamento passa pelo restauro do eutiroidismo, com a menor dose possível de radiação, que evita o desenvolvimento de hipotiroidismo e persistência de Hipertiroidismo (Mooney, 2005).

Esta modalidade de tratamento tem resultados excelentes, com 60 a 70% dos pacientes humanos a atingir o eutiroidismo com a primeira dose e com resultados ainda melhores junto da população felina, com a normalização dos valores após alguns dias a poucas semanas da administração da dose convencional (Feldman & Nelson, 2004).

No entanto, quando os tumores são não funcionais, ou seja, quando estes não captam o radioisótopo injectado na cintigrafia, não têm indicação para serem tratados com iodoterapia, já que não há absorção do iodo radioactivo (Hibbert et al, 2009).

A técnica passa pela utilização de iodo radioactivo, como o ^{131}I e existem vários protocolos disponíveis para a realização desta terapia. Os anexos 6 e 7 oferecem uma descrição detalhada do material utilizado, protocolos, complicações terapêuticas, monitorização e vantagens e desvantagens deste tratamento. Apesar de indisponível no nosso país, a iodoterapia é considerada o tratamento de eleição no Hipertiroidismo (Lobo et al, 2004).

6.4. Outras Terapias

Recentemente tem sido utilizada terapia com etanol percutâneo (PEI) no Hipertiroidismo em humanos e no tratamento de Hiperparatiroidismo Primário em cães (Goldstein et al, 2001). Infusões de etanol intratiroidianas causam necrose e trombose vascular do tecido e eventual indução de eutiroidismo (Wells et al, 2001).

A radioterapia percutânea com ablação pelo calor aparece como alternativa à técnica anterior e assenta no facto de que o calor produzido por radiofrequência origina necrose nos tecidos próximos da agulha, proporcionando algumas vantagens em relação à injeção de etanol, uma vez que, a radiofrequência lesiona uma quantidade discreta de tecido, atingindo

uma porção alvo e não chegando à irrigação regional, o operador tem um maior controlo da situação e não existem problemas de derrames (Mallery, Pollard, Nelson, Hornof & Feldman, 2003).

No caso de neoplasia maligna, a quimioterapia pode ser uma alternativa, principalmente devido ao elevado poder metastizante destes tumores. No entanto, tem sido pouco estudada nesta espécie, talvez devido à baixa incidência de malignidade nos tumores da tiróide e à sua boa resposta com iodoterapia (Feeney & Anderson, 2007).

A terapia genética talvez possa ser utilizada para fornecer citotoxicidade específica em células tiroideanas com funcionamento anormal. Ela consiste na introdução de genes que permitem melhorar o processo patológico, como por exemplo, introdução de genes normais de forma a substituir o gene defeitoso ou ausente nas doenças congénitas ou na introdução de genes que codificam proteínas com propriedades terapêuticas, e que vai provocar efeitos terapêuticos, com citotoxicidade dirigida para determinado grupo de células, o que constitui a base de uma potencial nova terapia para o Hipertiroidismo. Para tal, é necessário identificar um vector específico para as células alvo, neste caso, as células tiroideias, que transporte o gene. A tiroglobulina felina, que já foi caracterizada, possui uma especificidade para órgãos e células *in vivo* e *in vitro* para as células tiroideias, podendo ser utilizada como promotor celular não específico na transmissão dirigida. As células felinas são susceptíveis aos efeitos da CB1954 activado *in vitro*, que sozinho não mostra toxicidade (Blackwood, & Argyle, 2002). O CB1954 é um fármaco citotóxico, que necessita de activação, demonstrada com a utilização de enzimas da *E. coli*, mais especificamente com a nitroreductase. Estes autores concluíram ainda que os vírus adenovirais não são, provavelmente, o vector ideal para a replicação, na terapia genética com transcrição dirigida, nas doenças tiroideias, ao contrário do que inicialmente era suposto (Blackwood, & Argyle, 2004). Há assim, uma grande quantidade de trabalho a ser realizado antes que alguma destas tecnologias chegue à Medicina Veterinária.

6.5. Escolha da terapia

Como indicado no início deste capítulo, não existe um modelo universal capaz, para todas as situações, pelo que os casos deverão ser analisados individualmente e traçado o melhor plano para cada um. Contudo, podemos delinear algumas linhas de acção, que surgem mais como orientação do clínico e que estão esquematizadas na Figura 20. O melhor tratamento é determinado por vários factores como a idade, problemas concorrentes, disponibilidade da terapia e a opinião do proprietário, tal como a sua disponibilidade financeira (Naan et al, 2006).

Quando a afecção é unilateral, a cirurgia do lobo afectado é a terapêutica de escolha, já que a glândula normal vai impedir a ocorrência dos habituais problemas pós-operatórios e permite uma cura definitiva (Thoinet, 1996).

No caso de doença bilateral, a cirurgia pode ser realizada, ou como alternativa, temos os fármacos antitiroideos e a iodoterapia. A cintigrafia permite a confirmação da uni ou bilateralidade da afecção e a observação de tecido ectópico, que quando presente torna a cirurgia difícil, não sendo assim rotineiramente recomendada, pelo que é preferível a iodoterapia ou o manejo médico (Feldman & Nelson, 2004).

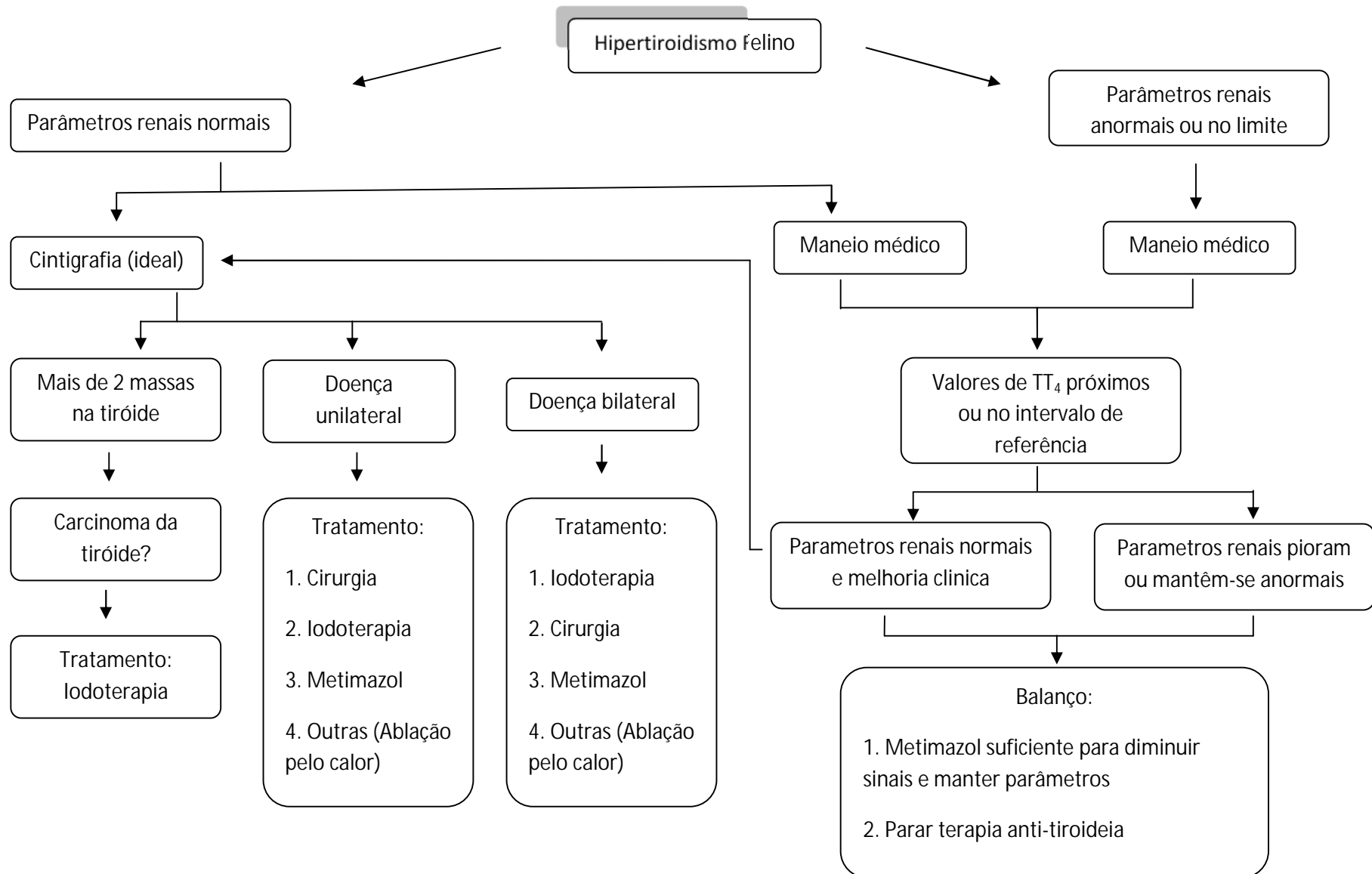
O Maneio Médico, especialmente com utilização de carbimazol ou metimazol é principalmente indicado quando existe impossibilidade de um tratamento mais definitivo, quer por razões financeiras, práticas (como falta de equipamento apropriado ou de competências técnicas do veterinário) ou médicas, como quando o animal é muito velho ou apresenta outras doenças concomitantes (Ayma, 2006).

No caso de carcinoma da tiróide, o tratamento curativo é difícil, principalmente se existirem metástases, situação que apresenta um prognóstico mais reservado. Assim, a estabilização dos sinais clínicos pode ser conseguida com metimazol, embora não permita alterar a severidade do prognóstico, uma vez que o fármaco não tem qualquer acção citotóxica. A remoção da totalidade do tecido é normalmente difícil por cirurgia, o que a torna pouco recomendada de forma isolada e a iodoterapia, pode não ser efectiva porque o tecido maligno parece concentrar iodo de forma menos eficiente do que as células adenomatosas. Dito isto, a melhor escolha parece ser o procedimento cirúrgico seguido de doses elevadas de iodo radioactivo (> a 1000MBq). Com este tratamento o tempo de sobrevida pode chegar aos 41 meses (Mooney & Peterson, 2004 e Feldman & Nelson, 2004).

Dentro das doenças concomitantes a IRC é a que necessita de maior atenção e leva à alteração da terapêutica, para garantir o balanço entre a função renal e a tiróide.

Como os veterinários estão, hoje em dia, mais sensibilizados para a observação dos sinais de hipertiroidismo, muitas vezes os animais são diagnosticados precocemente, por vezes até através de análises rotineiras, sem presença de sinais clínicos. Isto levanta questões acerca da conduta a seguir. Será que a melhor atitude é sujeitar o animal, muitas vezes idoso e com problemas concomitantes, à cirurgia ou à administração de iodo radioactivo antes mesmo que ele apresente sinais clínicos? Ou deverá ser realizada alguma intervenção apenas quando este desenvolver sinais clínicos de Hipertiroidismo e arriscar que ele sofra alguma lesão irreparável, como é o caso das lesões cardíacas? Estas são questões que dificilmente têm uma resposta consensual e aceite por todos e que aumentam ainda mais o desafio da escolha da terapêutica indicada para o gato hipertiroideu nos nossos dias.

Figura 20: Algoritmo para tratamento de gatos hipertiroides, enfatizando os efeitos negativos que poderão advir para a função renal (adaptado de Feldman & Nelson, 2004).



6.5.1. Tratamento do Hipertiroidismo em animais com IRC

As decisões para o tratamento de animais com IRC e Hipertiroidismo podem ser difíceis (Langston & Reine, 2006). Nos casos de risco de falha renal, uma terapia com metimazol ou carbimazol deve ser realizada para que a função renal seja reavaliada, uma vez que o eutiroidismo é alcançado (Fig. 20) (Mooney, 2005). Inicialmente é sugerido a utilização de doses de metimazol baixas, de 2,5 mg SID, durante duas semanas, ou 1,25mg BID durante duas semanas, que depois podem aumentar para 2,5 BID passadas 2 semanas (Feldman & Nelson, 2004). Passadas 4 semanas, segundo Feldman & Nelson (2004) ou a cada 2 semanas, segundo Langston & Reine (2006), é feita uma avaliação, onde se tem de ter especial atenção para os resultados de TT_4 , BUN, creatinina e fósforo. Se não há deterioração do estado do animal depois do tratamento para o hipertiroidismo, com diminuição ou normalização das concentrações de T_4 e melhoria, ou não deterioração, dos parâmetros renais, pode pensar-se numa opção terapêutica mais definitiva, após as 4 semanas (Feldman & Nelson, 2004). Se as concentrações de TT_4 melhoram mas a função renal diminui e sinais clínicos aparecem, deve ser instituída uma terapia adequada e realizar o ajustamento da medicação antitiroideana para maximizar a função renal enquanto se controla os sinais clínicos, podendo mesmo ter que se proceder à retirada do anti-tiroideu, o que provoca a dissipação dos seus efeitos em 48 horas (Mooney & Peterson, 2004 e Mooney, 2005).

A manutenção de uma situação moderada de hipertiroidismo pode ser benéfica para alguns indivíduos, embora a decisão de continuar ou não o tratamento para o hipertiroidismo vá depender da severidade das duas doenças, de forma a manter o animal o mais saudável possível, evitando sempre o hipotiroidismo, que tem efeitos indesejados na taxa de filtração glomerular (Mooney, 2005). Assim, na maioria dos casos, o objectivo passa pela minimização dos sinais clínicos, sem provocar alterações perigosas na função renal, e a administração de doses de metimazol abaixo das necessárias para alcançar o eutiroidismo é a terapia mais indicada nestes animais (Feldman & Nelson, 2004).

Se é escolhido um tratamento definitivo e como complicação ocorre falha renal, uma das terapêuticas alternativas é a criação de um estado hipertiroideu iatrogénico, que mantenha a função renal, através da administração da hormona (Behrend et al, 2006).

7. PROGNÓSTICO

Sem tratamento, os animais com hipertiroidismo morrem devido à predisposição para doenças concomitantes, como IRC, doença cardíaca, hepática ou por hipertensão sistémica (Gunn-Moore, 2005).

O prognóstico para um gato hipertiroideu depende de vários factores, como a sua condição física no momento do diagnóstico, a sua idade e sexo, se existem doenças concomitantes presentes, a opção terapêutica escolhida, a motivação e cooperação do animal, proprietário

e Veterinário e a natureza histológica do tumor (Thoinet, 1996). Esta última é a mais importante já que animais com hiperplasia adenomatosa têm um prognóstico claramente melhor do que os que apresentam carcinoma da tireóide. Para além destes, outros factores determinantes são as terapêuticas disponíveis e possíveis, a tolerância do animal aos fármacos e a possibilidade de realizar iodoterapia (Feldman & Nelson, 2004).

Como os três principais tipos de tratamento são razoavelmente efectivos, deve ser encorajado o tratamento do animal, mesmo se apenas parcialmente, já que a grande maioria dos gatos responde bem pelo menos a um dos tratamentos possíveis (Mooney, 2005).

Estudos indicam que o tempo médio de sobrevida é de 2 anos, mas existe uma tremenda variação individual. Na iodoterapia, o prognóstico é excelente, com 95% dos animais num estado de eutiroidismo três meses após o tratamento (Feldman & Nelson, 2004). O tempo de sobrevida em gatos após iodoterapia varia, com uma média de 13 meses (com gatos eutiroides com sobrevidas entre os 1 e os 33 meses após o tratamento), ou de 24 meses (intervalo de 2 semanas a 7 anos) de sobrevida, dependendo do estudo (referido em Mooney, 2001). Na literatura encontramos ainda tempos de sobrevida de 10 a 41 meses (média de 20 meses), em animais com carcinoma da tireóide, que foram sujeitos a um tratamento com doses elevadas de ^{131}I (20-30 mCi ou 750 a 1000 MBq) (referido em Barber, 2007) e Hibbert et al (2009) concluem ainda que o tratamento com doses elevadas de iodo radioactivo prolonga a sobrevida de animais com carcinoma da tireóide para valores semelhantes aos normalmente atingidos (média de cerca de 3 anos). As principais causas de morte nestes animais são o carcinoma maligno ou doenças não tiroideias relacionadas com a idade, como neoplasias e doenças renais (Mooney & Peterson, 2004).

Milner et al (2006) concluíram que a escolha da terapia tinha importância no prognóstico do animal, onde a iodoterapia apresenta uma correlação com a sobrevida mais positiva, quando comparada com o tratamento com metimazol.

Para além do tratamento, outros factores já foram alvo de estudos nos gatos hipertiroideus. Slater, Geller & Rogers, (2001) indicam que os machos, têm um menor tempo de sobrevida do que as fêmeas, tal como a esperança média de vida é maior para os animais mais novos, em relação aos mais velhos. No entanto, mais recentemente, Milner et al (2006) indicam que a idade está positivamente correlacionada com o tempo de sobrevida, ou seja, animais mais velhos tem uma maior sobrevida em relação a animais mais novos, embora este resultado deva ser interpretado com cuidado, uma vez que 3 dos 10 animais considerados jovens apresentavam doença cardíaca concomitante e 4 foram recusados porque ainda estavam vivos no final do estudo. A presença de doença renal concomitante ao tratamento também foi considerado um factor de encurtamento da sobrevida.

III. ESTUDO RETROSPECTIVO DE QUATRO CASOS CLÍNICOS

1. APRESENTAÇÃO DOS CASOS CLÍNICOS

Durante os quatro meses de estágio foram acompanhados três casos de Hipertiroidismo Felino, que são descritos em seguida. Durante o tempo que a aluna estagiou no Hospital Escolar da FMV, não houve registo de casos de Hipertiroidismo, mas foi acompanhado ainda um caso, proveniente do Hospital SOSvet da Cova da Piedade, por intermédio da Médica Veterinária Assistente.

1.1. Caso Clínico 1: Tequila

O Tequila, gato macho castrado, europeu comum, com cerca de 22 anos de idade na altura da consulta, apareceu no Hospital Escolar da ENVA no dia 22 de Outubro de 2007, para a consulta de Dermatologia. Para além de vômitos regulares, ele tinha história de oto-hematoma no pavilhão auricular direito e apresentava prurido bilateral nas orelhas, maior na orelha direita, pelo que após exame dermatológico concluiu tratar-se de uma otite bilateral ceruminosa à esquerda e supurativa à direita, com estenose do conduto e fibrose do pavilhão à direita. Durante a observação microscópica de zaragatoas do pavilhão auricular não houve observação de parasitas. Ao exame físico o animal apresentava-se magro (3,7kg) e com um sopro cardíaco, de grau IV/VI, pelo que foi aconselhada a realização de uma ecocardiografia e análises sanguíneas pré-anestésicas, para melhor manipulação da orelha direita (Anexo 8, Tabela 16 e 18). Foi ainda prescrito um tratamento para a otite, com Epic Otic[®], líquido de limpeza auricular, 3 vezes por semana e Surolan[®] (miconazole, prednisolona e sulfato de polimixina B), BID, durante 3 semanas. Como o animal não estava desparasitado e apresentava excrementos de pulgas no pêlo, foi ainda aconselhado um programa de desparasitação, com Frontline[®] para gatos (Fipronil), uma pipeta por mês e Stronghold[®] para gatos (selamectina), uma pipeta de 15 em 15 dias e reavaliação dali a 3 semanas. Foi ainda prescrito Parastop, um desparasitante utilizado no ambiente.

Na sequência da primeira consulta, o Tequila apareceu no Hospital, dia 12 de Novembro de 2007, com melhoria dos sinais clínicos (diminuição do prurido e da dor auricular) e do estado geral do animal. Contudo, o pavilhão auricular direito apresentava um oto-hematoma e na observação citológica foi observada a presença de coccus, bacilos e fagócitos. No exame físico a única alteração a assinalar foi a taquicardia, durante a auscultação cardíaca. Os resultados das análises mostraram uma leucopénia ligeira, uma eosinofilia e uma trombocitopénia importante, mas de relevância questionável, já que a amostra apresentava agregação plaquetária. A ALT, ureia e a creatinina também estavam aumentadas. A terapêutica foi ajustada para Epic Otic[®], duas vezes por semana e Aurizon[®] (marbofloxacin, clotrimazole e dexametasona), BID, até nova reavaliação.

Devido ao sopro cardíaco, Tequila foi à consulta de Cardiologia, no dia 3 de Dezembro de 2007, com queixas de emagrecimento (peso no dia da consulta era de 3,4kg), polifagia e PU/PD. Durante o exame clínico, a palpação cervical identificou um nódulo tiroidiano à direita, com cerca de 2 a 3 cm e na auscultação cardíaca havia um sopro sistólico direito, de grau IV/VI. Foi ainda medida a pressão arterial, que estava dentro dos valores normais (Anexo 8, Tabela 19).

Na ecocardiografia, foi registada a presença de uma obstrução dinâmica do ventrículo direito e uma aceleração do fluxo aórtico, com aumento focal da parede do ventrículo esquerdo, concluindo tratar-se de uma Cardiomiopatia Hipertrófica, numa fase inicial (imagens não disponíveis).

Devido à história clínica de polifagia com emagrecimento, PU/PD, vômitos regulares, nervosismo (presente durante a consulta) e a massa cervical, foi realizada a análise da TT₄, e a instituição de um possível tratamento cardíaco foi adiada até obtenção dos resultados, que estavam no limite superior dos valores de referência (Anexo 8, Tabela 17).

No dia 11 de Dezembro, Tequila regressou à faculdade para controlo do tratamento auricular. Para além das alterações anteriormente referidas, Tequila apresentava ainda uma atrofia muscular generalizada, doença periodontal em fase avançada e uma desidratação que foi avaliada como sendo de 7%. As análises indicavam um aumento das enzimas hepáticas (FAS e ALT), tal como da ureia e creatinina (Anexo 8, Tabela 18). Como havia fortes indícios de um Hipertiroidismo mascarado provavelmente pela Insuficiência Renal Crónica, foi proposta a medição da LT₄.

Por fim, o animal foi referido para consulta de Endocrinologia, no dia 16 de Janeiro de 2008, com emagrecimento acentuado (2,9 kg), polifagia, embora por vezes o animal apresentasse dificuldades na alimentação devido à doença periodontal, e sem alterações em relação às consultas anteriores (PU/PD, vômitos, nódulo tiroidiano à direita, atrofia muscular, desidratação, sopro cardíaco, taquicardia), embora na auscultação pulmonar houvesse um aumento dos ruídos respiratórios e o exame do TGI mostrasse uma parede intestinal ligeiramente espessa durante a palpação. No exame dermatológico, foi observado uma produção de cerúmen importante e aumentada nas duas orelhas e prurido, que levava mesmo a sangramento na orelha esquerda. O oto-hematoma no pavilhão direito continuava a diminuir, mas na citologia houve registo de uma infiltração linfoplasmocitária. Foi ainda medida a pressão arterial, que estava aumentada, valor este de relevância questionável, uma vez que o animal se encontrava stressado (Anexo 8, Tabela 19). A análise da LT₄ estava aumentada e o animal apresentava ainda uma hipocalcemia e hipocalemia (Anexo 8 Tabela 17 e 18). Assim, foi instituída uma terapêutica com Metimazol, 5mg SID, com controlo dos parâmetros renais dali a 10 dias e controle dos valores de tiroxina em 3 semanas. Para a afecção renal, foi prescrita uma dieta renal. Já ao nível do problema dermatológico, foi ponderada a hipótese de existir uma infiltração tumoral, devido ao

resultado da citologia, embora a biópsia fosse impossível, tendo em conta o estado do animal, pelo que foi prescrito Cortavance Spray® (Aceponato de Hidrocortisona), SID e Aurizon®, SID. Após esta última consulta, o Tequila não procedeu aos respectivos controlos e acabou por regressar ao Hospital para ser sujeito a eutanásia, em Abril de 2008.

1.2. Caso Clínico 2: Mozart

O Mozart, gato macho, europeu comum, com cerca de 14 anos de idade na altura da consulta, apareceu no Hospital Escolar da ENVA no dia 10 de Dezembro de 2007, referenciado pelo seu Médico Veterinário Assistente, para a consulta de Endocrinologia, para instituição de terapêutica de Hipertiroidismo, que tinha sido já diagnosticado com base nos sinais clínicos apresentados (emagrecimento, PU e PD, taquicardia e nódulo cervical com cerca de 1cm) e, nas análises realizadas, com valores de TT_4 aumentados. Para além deste resultado, havia ainda aumento das enzimas hepáticas (ALT e FAS), bem como uma ligeira hipernatremia (Anexo 9 Tabela 21 e 22). Na consulta, foi realizada a anamnese e exame físico, tal como a medição da pressão arterial, que estava aumentada, a mais de 200 mmHg (Anexo 9, Tabela 23). Na anamnese, o dono referiu que o animal tinha iniciado uma dieta no final de 2001, com comida húmida e legumes, de forma a perder peso (ele teria 9kg no início da dieta e no dia da consulta apresentava 5,65 kg). Para além disso, referiu ainda um aumento do apetite no seu animal e vômito, mas que já existiam desde que o Mozart tinha um ano e meio. Não apresentava alterações de comportamento e era bastante activo. Ao exame físico foram palpados dois nódulos tiroidianos, um à direita, irregular, multilobulado, com cerca de 1,5 cm de diâmetro e à esquerda um outro mais ventral com apenas alguns milímetros de diâmetro. A frequência cardíaca era de 240 bpm e tinha ainda pequenas massas cutâneas, na região do mento, no flanco direito e ao nível da cauda. Assim, foram apresentados aos donos os vários tipos de tratamentos, incluindo a iodoterapia e uma terapêutica com metimazol (Felimazol) foi iniciada, 5mg BID, com reavaliação dali a uma semana.

No seguimento da primeira consulta, Mozart foi observado dia 19 de Dezembro de 2007, onde se verificou uma melhoria dos sinais clínicos após 10 dias de tratamento. O dono referiu que houve diminuição da quantidade de água ingerida, da frequência da defecação e do odor das fezes, tal como da frequência dos vômitos. O animal não apresentava alterações no apetite, mas estava mais calmo e dormia mais à noite. Durante o exame a frequência cardíaca diminuiu para 200bpm e foi possível auscultar um sopro cardíaco (grau II/VI), mas sem alterações na palpação da tiróide. A medição da pressão arterial manteve-se inalterada e foi ainda realizado um exame com o oftalmoscópio, que não mostrou anomalias compatíveis com lesões provocadas por hipertensão arterial. As análises clínicas efectuadas indicaram que a TT_4 se manteve elevada (Anexo 9, Tabela 21, 22 e 23). A terapêutica foi mantida, com reavaliação do animal dali a 15 dias.

No dia 9 de Janeiro de 2008, Mozart apresentou-se à consulta de seguimento, sem alterações relevantes na anamnese, embora ao exame clínico houvesse aumento do nódulo cervical no lado direito, para 3 cm. As análises indicaram uma ligeira neutrofilia e eosinofilia, com linfopenia, para além da continuação de valores elevados de TT_4 , apesar de inferiores aos obtidos nas análises anteriores (Anexo 9, Tabela 20 e 21). Como o hipertiroidismo ainda não estava controlado, foi proposto um aumento da dose, para 3 comprimidos por dia, recusado pelo dono, bem como a avaliação dali a 10 dias. Assim, o animal manteve a dosagem anterior (5mg BID) e foi encaminhado para seguimento pelo seu Veterinário Assistente, não tendo retornado ao Hospital Escolar da ENVA durante o ano que se seguiu, já que a autora consultou periodicamente as fichas dos animais até ao final do ano passado (Dezembro de 2008).

1.3. Caso Clínico 3: Maya

A Maya, gata de interior, fêmea castrada, europeu comum, com cerca de 11 anos de idade na altura da consulta, apareceu no Hospital Escolar da ENVA no dia 22 de Janeiro de 2008, referenciada pelo seu Médico Veterinário Assistente, para a consulta de Endocrinologia, por suspeita de possível Hipertiroidismo Felino. De facto, o animal tinha vindo a emagrecer, há um ano segundo o dono, apesar da polifagia. A anamnese indicou que o animal comia ração húmida, não estava desparasitado e não apresentava alterações de comportamento (dono referiu que a Maya até era bastante calma). A Maya tinha ainda realizado testes de FIV/FeLV e pesquisa de Anticorpos Anti-Calicivirus, que foram, todos eles, negativos. Além disso, apresentava ainda um nódulo palpável ao nível da tiróide, com

Figura 21: “Maya” durante a consulta. Note-se tiróide aumentada. (Foto original).



cerca de 3 cm de diâmetro do lado direito e taquicardia, mas sem outras alterações relevantes (Fig. 21). Assim, foi realizada a medição dos valores de TT_4 , sem instituição de terapêutica, até conhecimento dos resultados. Após as análises, que mostraram um aumento da TT_4 (90,1 nmol/l), foi instituída uma terapêutica com metimazol, 5mg BID, com nova reavaliação passada uma semana. No entanto, a Maya não regressou para os controlos até ao final do ano passado (Dezembro de 2008).

1.4. Caso clínico 4: Pepe

O Pepe, gato macho castrado, Europeu comum, com cerca de 10 anos de idade na altura da consulta (Fig. 22), apareceu no Hospital Veterinário SOSVET pela primeira vez no dia 13 de Dezembro de 2005, devido à presença de uma zona de alopecia no membro anterior, que dona referiu existir à cerca de quatro dias. Foram realizadas raspagens para pesquisa

Figura 22: “Pepe” durante o internamento no Hospital Veterinário SOSVET. (Foto original).



de ácaros e recolha de pêlos para pesquisa de fungos, ambas negativas, levantando a hipótese de um processo psicogénico, pelo que a medicação com antidepressivos foi ponderada, mas acabou por não ser realizada. Na anamnese foi registado que o Pepe era um gato de interior, comia ração húmida e que ultimamente tinha PU/PD, tal como alterações de comportamento, ficando stressado mais facilmente.

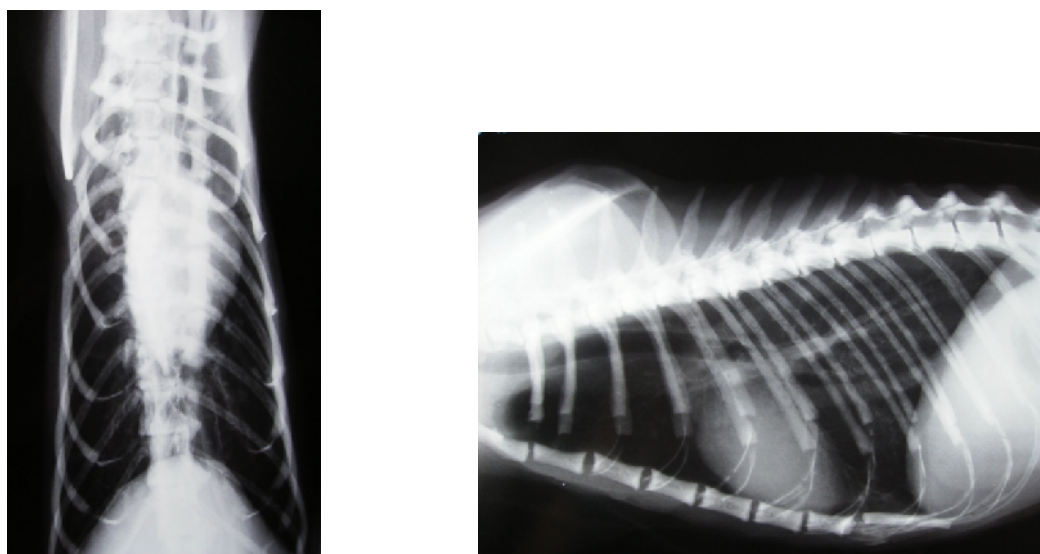
No dia 28 de Agosto de 2006, apareceu com PU, PD e perda de peso, o que foi associado a uma insuficiência renal, provocada por excesso de proteína, uma vez que dona incluía pescada cozida na dieta. As análises realizadas estavam dentro dos valores normais (resultados não disponíveis) e como diagnósticos diferenciais foi ponderado uma Insuficiência Renal no primeiro estágio ou uma endocrinopatia. Como não

havia outras alterações, foi recomendada uma dieta renal e vigilância.

O Pepe regressou à consulta passado um ano, no dia 10 de Dezembro de 2007, com polifagia, emagrecimento e diarreia. Ao exame físico, apresentava um nódulo no pescoço, suspeito de ser tiroideu, pelo que foram realizadas análises, que incluíam o doseamento da T_4 (Anexo 10, Tabela 24, 25 e 26). Como os valores de TT_4 estavam bastante elevados (308,9 pmol/L), foi instituída, no dia 15 desse mesmo mês, uma terapia com metimazol, 2,5mg SID (ou meio comprimido de Felimazol SID), com reavaliação dentro de uma semana. As restantes análises mostravam alterações no leucograma, com uma leucocitose moderada, com linfocitose, tal como um ligeiro aumento da FAS (Anexo 10, Tabela 24 e 26). No entanto, foi apenas passado cerca de um ano que o Pepe retornou ao Hospital Veterinário SOSVET, mais precisamente no dia 20 de Fevereiro de 2009, devido à doença periodontal grave, em último grau, com múltiplos abscessos. Nunca fez exames de controlo para o Hipertiroidismo e dona referiu que não conseguia dar a medicação oral. Na auscultação cardíaca apresentava taquicardia e um sopro. Como foi ponderada uma anestesia para destartarização dentária, foi realizada uma radiografia torácica (Fig. 23) e análises pré-cirúrgicas, à função renal e à glucose (Anexo 10, Tabela 26). A radiografia mostrou uma cardiomegalia, suspeita de CMH, que foi confirmada pela ecocardiografia

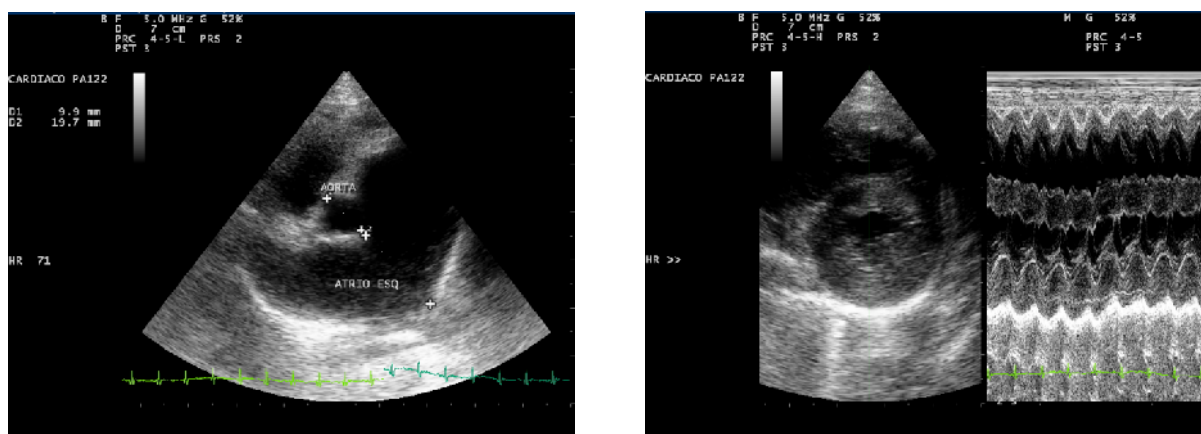
posteriormente realizada (Fig. 24). Nas análises existia um aumento da ureia, e mesmo com grande risco, a cirurgia foi programada para 25 de Fevereiro de 2009. Como estava extremamente hipertenso, foi realizada limpeza sem extracção de dentes (elevado risco hemorrágico) embora várias lesões odontoclásticas tivessem sido identificadas. Devido à hipertensão registada, foi prescrito amlodipina, 2,5 mg SID e medida a TT_4 , que estava aumentada (141,6 pmol/L), tendo sido indicada uma dose de 7,5mg de metimazol SID (Anexo 10, Tabela 25).

Figura 23: Radiografia do “Pepe” (fotografia original).



Legenda: Note-se a hiperinsuflação do pulmão, a silhueta cardíaca característica de CMH, com forma de “coração de S. Valentim”. Pode ser observada também a magreza, que é comum no gato hipertiroides

Figura 24: Ecocardiografia do “Pepe” (fotografia original).



Legenda: Em termos ecocardiográficos podemos observar uma dilatação do átrio esquerdo, na primeira imagem e um aumento da espessura da parede do VE, com hipertrofia concêntrica, na imagem do lado direito, o que sugere uma CMH.

O Pepe veio uma última vez ao Hospital, no dia 3 de Junho de 2009, magro, com polifagia alternada com anorexia, e deprimido. Ao exame apresentava taquicardia, desidratação severa e mucosas pálidas, embora a pressão arterial estivesse normalizada. Para tentar

estabilizar o animal, ele foi internado, tendo sido realizadas análises, que apresentavam uma linfopenia, eosinopenia e trombocitopenia. Nas bioquímicas sanguíneas existia uma hiperglicemia e aumento da uremia (Anexo 10, Tabela 24 e 26). Como a dona não conseguia fazer a medicação oral no Pepe e devido ao seu quadro clínico, ele acabou por ser sujeito a eutanásia, durante o tempo de internamento.

2. DISCUSSÃO DOS CASOS CLÍNICOS

Nos quatro casos clínicos apresentados, podemos ver diferentes apresentações da doença e a importância da história pregressa e do exame clínico na suspeita da afecção.

Tal como a literatura indica, todos os animais são pacientes geriátricos, apresentando pelo menos 10 anos no momento da primeira consulta e pelo menos 11 anos na altura do diagnóstico. Em relação ao modo de vida, só existe informação referente a um dos animais, que é animal de interior e, tal como indicam os estudos consultados, há uma maior prevalência para estes animais, talvez por estar associada a uma maior esperança média de vida (Bruyette, 2001). Corroborando as informações recolhidas na pesquisa realizada, três dos quatro animais eram alimentados com ração húmida, não havendo informação referente ao “Tequila” (Tabela 9). Embora a raça e o sexo sejam parâmetros que suscitam maior controvérsia, neste estudo todos os animais eram de raças indeterminadas (Europeu Comum), pactuando com os estudos realizados. Tal como descreve de Wet e os seus colaboradores (2009) a maioria dos animais era do sexo masculino. No entanto, é importante referir que os valores aqui apresentados não são representativos da população, devido ao reduzido número de casos, pelo que não é possível retirar conclusões absolutas para a população em geral.

Tabela 9: Identificação dos casos clínicos, referentes a alguns factores de predisposição para o Hipertiroidismo (idade; alimentação; raça e sexo).

| Caso clínico | Idade (anos) | Alimentação | | Raça | Sexo | |
|---------------------------------------|--------------|-------------|--------------|------|----------|-------|
| | | Húmida | Desconhecida | | Feminino | Macho |
| 1:Tequila | 22 | | ✓ | ✓ | | ✓ |
| 2:Mozart | 14 | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| 3:Maya | 11 | ✓ | | ✓ | ✓ | |
| 4:Pepe | 10 | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Legenda: E.C. - Europeu Comum. | | | | | | |

O estímulo iatrogénico em metade dos casos foram as alterações dermatológicas, não sendo possível indicar a razão principal nos outros dois, uma vez que vieram referenciados pelo seu Médico Veterinário Assistente (Tabela 10). Ainda em relação ao estímulo é importante indicar que, no primeiro caso, não podemos colocar as referidas alterações

dermatológicas (otites bilaterais com oto-hematoma) na lista de sinais e sintomas provocados pelo Hipertiroidismo, já que tal quadro foi provocado por uma doença concomitante, muito provavelmente por um processo neoplásico que estava subjacente às otites recidivantes. De facto, estes sintomas nunca foram relacionados com a endocrinopatia, que começou a ser posta em causa pela presença de outros sintomas, principalmente pela presença de um nódulo cervical palpável.

Tabela 10: Sinais e sintomas apresentados pelos quatro casos clínicos.

| Sinais/Sintomas | 1: Tequila | | 2: Mozart | | 3: Maya | | 4: Pepe | |
|----------------------------------|------------|--------|-----------|--------|---------|--|---------|---------|
| | 1ª C. | C. seg | 1ª C. | C. seg | 1ª C. | | 1ª C. | C. seg. |
| Alterações dermatológicas | ✓ | | | | | | ✓ | |
| Emagrecimento | ✓ | | ✓ | | ✓ | | | ✓ |
| Polifagia | | ✓ | ✓ | | ✓ | | | ✓ |
| PU/PD | | ✓ | ✓ | | | | ✓ | |
| Massa cervical palpável | | ✓ | ✓ | | ✓ | | | ✓ |
| Taquicardia | | ✓ | ✓ | | ✓ | | | ✓ |
| Sopro cardíaco | ✓ | | | ✓ | | | | ✓ |
| Vómitos | ✓ | | ✓ | | | | | |
| Diarreia | | | | ✓ | | | | ✓ |
| Alterações de comportamento | | ✓ | | ✓ | | | ✓ | |
| Atrofia muscular generalizada | | ✓ | | | | | | |
| Desidratação | | ✓ | | | | | | ✓ |
| Aumento dos ruídos respiratórios | | ✓ | | | | | | |
| Doença periondontal | | ✓ | | | | | | ✓ |
| Mucosas pálidas | | | | | | | | ✓ |
| Anorexia alternada com polifagia | | | | | | | | ✓ |
| Depressão | | | | | | | | ✓ |

Legenda : C. - Consulta ; seg. - seguintes ; PU - poliúria; PD - polidipsia.

Apesar da população reduzida, existem várias apresentações do Hipertiroidismo, que exibem alguns pontos de concordância, quer entre os sinais e sintomas apresentados pelos animais, quer nos sinais e sintomas mais vulgarmente reconhecidos nesta doença endócrina:

- Três dos animais apresentavam-se magros ou tinham emagrecido quando foram à primeira consulta, embora no decorrer do tempo, todos eles tenham apresentado perda de peso com polifagia, que segundo a literatura consultada ocorre em mais de 92% dos casos (existindo em 100% dos casos desta amostra) (Tabela 10). Um pormenor interessante é a progressiva perda de peso, referida pelo dono ou observada ao longo das consultas, em três dos quatro casos (Feldman & Nelson, 2004);
- A PU/PD estava presente em 3 dos 4 animais (75% dos casos), o que representa uma frequência superior à referida na literatura, tendo sido um dos primeiros sinais registado pelos donos num dos casos, mesmo antes da polifagia ou do emagrecimento. Isto pode ser devido não só ao Hipertiroidismo, mas também à possibilidade de IRC concomitante;
- No que concerne às alterações de comportamento, três deles apresentaram-se mais nervosos ou mais agitados (75%). É curioso observar que, no segundo caso, tal percepção só foi verificada após o início da terapia, pressupondo a progressiva adaptação do dono ao comportamento do seu animal, cujas alterações são insidiosas, passando despercebidas (Feldman & Nelson, 2004);
- Todos os casos apresentaram palpação de uma massa cervical (100% dos casos), que se revelou como o achado clínico que maior contribuiu para a suspeita de Hipertiroidismo, levando à determinação das concentrações das hormonas tiroideias. Aqui encontramos referência a uma situação unilateral em dois dos casos e bilateral num caso, o que também é discordante com a bibliografia, onde a apresentação bilateral é a mais comum;
- Em relação aos sinais cardíacos, encontramos um aumento da frequência cardíaca em todos eles, o que difere com a bibliografia consultada, que regista uma frequência, para a taquicardia, de 48% (Feldman & Nelson, 2004). Embora apenas dois dos animais tenham procedido à realização de uma ecocardiografia, três deles apresentaram um sopro cardíaco durante a auscultação;
- Para além da perda de peso e da polifagia, também houve observação de vômitos, em dois casos (50%). Num deles, este sintoma seria dificilmente provocado pela afecção endócrina, uma vez que o animal já o apresentava desde o ano e meio de idade, podendo ter sido agravado com o excesso de hormonas tiroideias, uma vez que foi um dos parâmetros com melhorias após o início da terapêutica. Dois animais apresentaram aumento da defecação, com fezes de cheiro desagradável ou diarreia. Estes achados apresentaram uma frequência semelhante à descrita por Feldman & Nelson (2004);
- Em relação às alterações dermatológicas temos duas situações distintas. No primeiro caso clínico, existia história de oto-hematoma e o animal apresentou-se por prurido intenso, bilateral, no pavilhão auricular, levando ao diagnóstico de otite bilateral, que, ao longo do tempo, foi sendo sempre recidivante. Ora, estas alterações não estão descritas

nos animais com Hipertiroidismo e não foram consideradas consequência de tal afecção. De facto, existem vários factores que propiciam uma otite recidivante, mas o Hipertiroidismo não está contemplado, de forma que temos de considerar esta situação como um processo concorrente. Já no último caso, a zona de alopecia verificada, que foi indicada como psicogénica, pode ser um reflexo do seu nervosismo (também referido pela dona), mais até do que uma possível intolerância ao calor que levasse ao arrancamento dos pêlos. De qualquer maneira, ambas as explicações se enquadram numa situação de excesso de hormonas tiroideias e estão descritas na literatura (Feldman & Nelson, 2004).

- Dois destes animais acabaram por ser eutanasiados, devido ao seu quadro clínico precário, apresentando-se assim, numa fase mais tardia, com desidratação e, um deles, com atrofia muscular generalizada e alterações na auscultação pulmonar, mais precisamente um aumento dos ruídos respiratórios, relacionados provavelmente com o stress respiratório ou com a cardiomiopatia concomitante, e o outro com anorexia alternada com períodos de polifagia e com depressão. Todos estes sinais estão referenciados na literatura e existem com uma prevalência baixa, inferior à verificada neste estudo (Feldman & Nelson). O quarto caso é um exemplo claro de Hipertiroidismo Apático, onde há uma progressiva deterioração do animal, que inicialmente se apresentava mais agitado, com polifagia, e numa fase posterior passou a exibir um estado de depressão, anorexia e extrema magreza.

Apesar das frequências encontradas neste estudo serem, na sua generalidade, superiores às observadas na literatura, não é possível relevar estas diferenças, tendo em conta a população alvo reduzida.

Como dois dos casos foram referenciados e, consequentemente já vinham com suspeita ou com o diagnóstico da afecção, a questão dos diagnósticos diferenciais foi principalmente colocada para as outras duas situações. Nestes, a IRC apareceu na lista de possíveis diagnósticos, tal como a doença cardíaca, que se revelaram concomitantes com o Hipertiroidismo, restando ainda a suspeita de um processo neoplásico, não sendo confirmado devido ao risco anestésico inaceitavelmente elevado. Assim, nos casos referidos, foram realizados alguns exames complementares de diagnóstico, a maioria dos quais são encontrados na literatura referente a esta endocrinopatia. Em três dos casos, foi efectuado um hemograma, bioquímicas sanguíneas e medição dos valores de pressão arterial. Em dois casos, foram realizadas ecocardiografias, e num deles foi realizado uma radiografia torácica e noutro o exame com o oftalmoscópio. Por outro lado, alguns dos exames efectuados não estão directamente relacionados com o Hipertiroidismo, como as zaragatoas do pavilhão auricular, para observação de parasitas ou para citologia, a colheita de pêlos para pesquisa de fungos e os testes para detecção de agentes infecciosos.

No hemograma, não se encontram alterações valorizáveis. Já no leucograma temos várias alterações, embora estas sejam bastante inespecíficas e ligeiras a moderadas, não fornecendo, por si só, informações relevantes para o diagnóstico. Ao contrário do referido pela literatura, foi encontrada uma eosinofilia ligeira a moderada em metade dos animais (50% dos casos) e linfocitose, em 25% dos casos (um animal), que se podem dever à diminuição do cortisol circulante, consequência do excesso de hormonas tiroideias (Mooney, 2001). A eosinofilia também pode ocorrer devido à presença de ectoparasitas (pulgas) no primeiro animal e devido à enterite provocada pelos vômitos crónicos e diarreia no outro. A linfocitose pode corresponder a uma leucocitose fisiológica, uma vez que os leucócitos também se encontravam ligeiramente aumentados, o que também pode estar associado com o stress (Anexo 10 Tabela 24). Por outro lado, leucopénia muito ligeira e como tal não valorizável, foi registada num dos animais. Como referido na revisão bibliográfica, também aqui se encontram alterações que reflectem uma resposta ao stress, a leucocitose, já referida, mas também a linfopenia, a eosinopenia e a neutrofilia (ligeira), encontradas em duas amostras sanguíneas (Tabela 11). As plaquetas estão diminuídas em dois casos, mas num deles existe agregação plaquetária, pelo que tal valor torna-se assim desvalorizado. O facto do hemograma ter sido pedido apenas após a instituição da terapia no segundo caso, impede assegurar que as alterações encontradas, como a eosinofilia, não se devem ao tratamento.

Tabela 11: Alterações do hemograma nos quatro casos clínicos.

| | |
|-------------------|---|
| 1: Tequila | Leucocitopénia ligeira, eosinofilia, trombocitopenia com agregação plaquetária. |
| 2: Mozart | Neutrofilia, eosinofilia, linfopenia. |
| 4: Pepe | 1ª análise: leucocitose, linfocitose. |
| | 2ª análise: eosinopenia, linfocitopenia, trombocitopenia. |

As alterações bioquímicas revelam informações importantes no diagnóstico da endocrinopatia e das doenças concomitantes (Tabela 12) e podemos observar algumas alterações nos parâmetros analisados, onde existe sempre um aumento das enzimas hepáticas, ALT e FAS (100% dos casos), o que é concordante com a literatura, tal como a diminuição dos seus valores com a medicação, observada no único caso que iniciou correctamente a terapêutica durante o período de estudo (Shiel & Mooney, 2007). A creatinina e a ureia são parâmetros importantes para o diagnóstico de afecção renal. Neste estudo um dos animais apresentava valores consistentemente elevados, pelo que ostentava claramente uma IRC. Nos outros dois animais que realizaram análises, os valores de creatinina encontraram-se sempre na metade inferior do intervalo de referência, o que, segundo Wakeling e os seus colegas (2008), diminui a probabilidade de ocorrer uma falha renal após o tratamento do estado hipertiroideu. O facto da ureia se encontrar aumentada

em duas das três análises realizadas ao Pepe, pode ser indicador de aumento do catabolismo proteico associado à progressiva perda de peso que o animal apresentava, ou provocado pela hipertensão sistémica, que induz dano renal, ou ainda por IRC, mascarada por Hipertiroidismo não controlado, de forma que o último caso tinha grande probabilidade de ter uma deterioração da função renal após o retorno ao estado eutiroideu (Gunn-Moore, 2005).

Tabela 12: Alterações das bioquímicas sanguíneas nos quatro casos clínicos.

| | |
|------------|--|
| 1: Tequila | 1ª análise: aumento da ALT, da ureia e da creatinina |
| | 2ª análise: aumento da ALT, FAS, ureia e creatinina |
| | 3ª análise: hipocalcemia e hipocalemia |
| 2: Mozart | 1ª análise: aumento da ALT, FAS e da natrémia |
| 4: Pepe | 1ª análise: aumento da FAS |
| | 2ª análise: aumento da ureia |
| | 3ª análise: hiperglicemia e aumento da ureia |

Legenda: ALT - Alaninaaminotransferase, FAS - Fosfatase alcalina.

Devido à IRC e à atrofia generalizada apresentada pelo Tequila (caso clínico 1) foram medidos alguns electrólitos, tal como no Mozart (caso clínico 2). Aqui, foram observados resultados discordantes com os obtidos na bibliografia, onde no primeiro caso o cálcio se apresentava diminuído, tal como o potássio e, no segundo, a natremia estava elevada. De facto, apesar da literatura indicar concentrações de cálcio e de sódio inalteradas, pode ser sugerida uma explicação para a sua ocorrência (Cardoso et al, 2008 e Feldman & Nelson, 2004). Apesar dos valores de fósforo se encontrarem dentro dos valores padrão, não contribuindo assim para a hipocalcemia, a IRC, que tal como o excesso de hormonas tiroideias, diminui a absorção intestinal de cálcio, pode ajudar, juntamente com o aumento da excreção urinária e fecal provocadas pelo Hipertiroidismo, na diminuição dos valores de cálcio. Aliás, a literatura indica uma diminuição dos valores de cálcio ionizado (Mooney, 2001). A hipernatrémia, por seu lado, poderá ser o resultado de algum desequilíbrio electrolítico, provocado pelos vómitos crónicos e pela diarreia. A activação do SRAA, que ocorre em resposta ao aumento das concentrações de T_3 e T_4 , também pode provocar aumento do sódio, ao aumentar a aldosterona, porque leva a uma maior retenção deste electrólito a nível renal (Connolly et al, 2005). A hipocalemia, por sua vez, é facilmente explicada, uma vez que o animal apresentava atrofia muscular generalizada e importante. Por fim, a ligeira hiperglicémia registada numa das análises do quarto casos tem importância questionável, uma vez que os gatos conseguem fazer picos de glicemia por stress, tendo sido, muito provavelmente, o factor responsável.

Apesar de poderem trazer alguma suspeita, com destaque para o aumento das concentrações de enzimas hepáticas, estes exames não nos fornecem dados suficientes no diagnóstico de Hipertiroidismo Felino. De facto, todos os animais foram diagnosticados com base nas suas concentrações séricas de tiroxina, embora no primeiro caso tenha sido necessário medir a concentração de T_4 livre, por método dialisado, já que as concentrações de TT_4 se apresentavam no limite superior do intervalo, o que representa uma situação típica, onde as concentrações de T_4 são diminuídas pela doença concomitante, neste caso a conjugação da IRC, talvez a mais importante, com uma CMH e um possível processo tumoral. Quando estes valores ocorrem, existem três condutas possíveis: ou a história clínica e o exame físico, tal como os exames complementares não suportam a suspeita da endocrinopatia e tal diagnóstico é excluído, facto que não ocorreu, uma vez que a presença de polifagia com emagrecimento, PU e PD, vômitos regulares, alterações de comportamento, hipertensão arterial, CMH, aumento das enzimas hepáticas e palpação de uma massa cervical, provavelmente tiroideia, eram indicativos da doença; ou se repete a medição de TT_4 , passadas cerca de 2 semanas; ou se realizaria outro exame complementar, como a medição de LT_4 , um teste de função dinâmica (normalmente o teste de supressão da liotironina) ou a realização de cintigrafia, podendo a ultrasonografia cervical ser, também, considerada. Dentro destas opções, foi escolhida a medição de LT_4 , já que com a confirmação da IRC e da CMH, essa diminuição se deveria, muito provavelmente, a doença concomitante, tendo sido realizada a medição da LT_4 , que estava aumentada, mostrando a sua maior sensibilidade, em comparação com a TT_4 (Peterson et al, 2001).

Como havia manifestações cardíacas, foram medidas as pressões arteriais, em três dos quatro casos, e realizadas ecocardiografias em dois com o registo de hipertensão nos animais submetidos ao exame (100%). No entanto, este valor pode estar aumentado devido ao stress, causa frequentemente de aumentos falaciosos na pressão. De facto, no primeiro caso há referência de que o animal se encontrava nervoso no momento da medição, mas no segundo caso, a pressão apresentou-se consistentemente elevada pelo que foi realizado um exame com oftalmoscópio para pesquisa de possíveis alterações hipertensivas, não tendo sido encontrado nada de anormal. Deste caso, é ainda importante referir que a pressão diminui após tratamento para o Hipertiroidismo. Por fim, a pressão arterial no último caso foi medida no período intra-cirúrgico, o que descarta o factor de stress, pelo que a autora considera que, com base na informação recolhida, apenas dois dos três animais teriam hipertensão arterial (66%). Em dois dos animais foi realizada uma ecocardiografia, principalmente devido à presença de um sopro cardíaco. Através deste exame, pode ser concluído que ambos padeciam de Cardiomiopatia Hipertrófica, que está frequentemente associada com o Hipertiroidismo (Chabanel, 1990). No segundo caso clínico, não foi realizada nem recomendada uma ecocardiografia, talvez porque apresentava um sopro de menor grau, e no quarto, para além da ecografia, foi ainda realizada uma radiografia torácica,

que se revelou típica de um gato hipertiroideu, com cardiomegália e que mostrava a extrema magreza provocada pelo estado catabólico.

Tendo o diagnóstico, foi instituída uma terapêutica em todos eles, embora não tenha sido seguida pela maioria dos donos. Para todos os animais foi iniciado um protocolo com metimazol. Existem diferentes protocolos, cuja escolha se baseia em factores por vezes subjectivos, como a gravidade da doença, a presença de doenças concomitantes ou a possibilidade de reacções adversas, que levam a uma utilização mais ou menos conservadora do fármaco. No primeiro caso, a dose prescrita foi de 5mg SID, que é considerada uma abordagem conservativa, provavelmente escolhida devido à presença da IRC, de forma a diminuir os valores de T_4 lentamente, permitindo um controlo mais eficiente da função renal. Mesmo assim, esta dose era superior à normalmente indicada na literatura, que aconselha uma dose inicial, nestes pacientes, de 1,25mg BID ou 2,5mg SID (Feldman & Nelson, 2004). No segundo e terceiro casos, manteve-se a conduta conservadora, e uma vez que não apresentavam sinais de doença renal, iniciou-se o protocolo com 5 mg BID. Os controlos foram indicados para uma semana após o início da terapêutica, o que segundo a bibliografia, apesar de poder ser suficiente para observar diminuição das concentrações séricas, não o é, normalmente, em relação às alterações clínicas. O fármaco pode provocar uma diminuição ainda maior das concentrações séricas de T_4 na segunda semana de tratamento, pelo que, se forem medidas na primeira semana, os resultados obtidos podem levar à conclusão errada de um insucesso terapêutico (Feldman & Nelson, 2004). De facto, a repetição das análises do segundo caso, antes do final da primeira quinzena, mostrou valores elevados de T_4 , sem se conseguir avaliar se houve um aumento ou uma diminuição. No entanto, houve melhoria nos sinais clínicos, com diminuição do nervosismo, da PD, dos vómitos e da frequência de defecação. O tamanho do nódulo não diminuiu, o que era de esperar, tendo em conta que a acção destes fármacos apenas impede a formação da hormona e, na última consulta, havia mesmo um aumento do mesmo. A dose inicial foi prescrita durante cerca de 3 semanas, tal como se encontra recomendado na literatura (Mooney, 2005), ao fim das quais foi proposto um aumento da dose, para 5 mg TID, uma vez que as doses de TT_4 se mantinham acima do valor normal. Este aumento, que não foi aceite pelo dono, não segue as recomendações da literatura, que aconselham um aumento de 2,5mg, ao invés das 5mg prescritas (Feldman & Nelson, 2004). No entanto, esta prescrição não pode ser considerada exagerada, uma vez que o protocolo normal (não conservador) inicia a medicação com doses até 15mg/dia (Mooney & Peterson, 2004). Por outro lado, como Mozart não apresentou nenhuma reacção adversa, como anorexia, vómitos ou depressão, que são mais comuns nas primeiras 3 a 4 semanas de tratamento, nem houve deterioração dos parâmetros renais, uma abordagem menos conservadora poderia ser considerada. O hemograma, que deve ser realizado para eventuais reacções adversas, mostrou uma ligeira neutrofilia, eosinofilia e linfopenia, que mais provavelmente

estão relacionadas com a própria doença, como foi anteriormente interpretado, e não tanto com alterações provocadas pelo fármaco, caso em que apresentaria uma eosinofilia, linfocitose e leucopenia (Mooney & Peterson, 2004). De qualquer forma, as alterações encontradas eram muito ligeiras, pelo que a sua relevância é questionável e a não existência de uma análise inicial dificulta a interpretação das alterações apresentadas.

O terceiro e quarto casos clínicos mostram a importância da colaboração do dono, para a eficácia do tratamento. No terceiro caso, houve confirmação do diagnóstico mas o animal não regressou à consulta para os controlos, pelo que não existe informação sobre o desenrolar do seu quadro clínico, nem qual a sua resposta à terapêutica. Já no quarto caso foi instituída uma terapêutica conservadora, contemplando uma possível Insuficiência Renal, tendo sido prescrito metimazol 2,5mg SID, com reavaliação, mais uma vez, dentro de uma semana. O gato voltou à consulta apenas passado um ano, sem nunca ter realizado exames de controlo e sem nunca ter recebido o antitiroídeo, uma vez que a dona não conseguia administrar a medicação. Como as concentrações se mantinham elevadas, a dose foi aumentada para 7,5 mg SID, devido provavelmente à agravação da sintomatologia e para melhoria rápida do estado clínico do animal, de forma a se poder ponderar a cirurgia com maior segurança. Apesar de ser normalmente recomendado a divisão desta quantidade em duas a três tomas, no caso de dificuldades na administração da dose, ela pode ser feita numa única toma, já que as concentrações anti-tiroídicas do fármaco podem permanecer aproximadamente durante 20 horas (Mooney, 2005), o que se adequa a este caso. Uma outra alternativa seria a administração transdérmica, embora numa primeira fase a administração oral seja aconselhada, porque possibilita uma diminuição mais rápida das concentrações de T_4 (Sartor et al, 2004). Como foi decidido que a cirurgia era de necessidade importante, mesmo com todos os riscos associados, poderiam ter sido seguidos outros protocolos, que poderiam diminuir o risco anestésico, importante o suficiente, para exigir a diminuição da duração da anestesia, sem realização de extracção de dentes. De facto, no caso de estabilização pré-operatória, a dose de metimazol poderia ser aumentada até 5mg BID, ou neste caso, 10mg SID, embora seja aconselhado que este medicamento seja administrado pelo menos durante 3 semanas, e não cinco dias (Mooney & Peterson, 2004). Por outro lado, a utilização de β -bloqueantes, como o propranolol, também poderia ter sido considerada, em associação com o metimazol, já que possibilitam um controlo rápido dos efeitos clínicos o que é, principalmente útil neste caso, devido à iminência da cirurgia e porque o animal também apresentava alterações cardíacas, que com a ecocardiografia se revelaram ser provocadas por uma CMH (Mooney, 2005). No entanto, porque devem ser retirados 24 a 48 horas antes da cirurgia os β -bloqueadores seriam utilizados, neste caso, apenas durante 3 dias (Henik et al, 2008). Outros protocolos sugerem a utilização de *stable iodine* com anti-tiroídeos ou produtos iodados, como iodato de potássio ou os agentes colecistográficos iodados, com propranolol, embora nestes casos tal protocolo

não fosse possível, já que exigiria o adiamento da cirurgia por vários dias (Trepanier, 2006 e Trepanier, 2007). Este último caso, mostra a progressão insidiosa do animal para um estado crítico e para a morte, quando a terapêutica não é realizada.

A autora constatou ainda que a medicação prescrita nos diferentes casos clínicos não levou em consideração vários parâmetros que também se encontravam alterados e cuja terapêutica sintomática poderia ser útil na melhoria do estado do animal. De facto, com excepção do último caso, onde foi prescrita a amlodipina para a hipertensão arterial verificada, numa dose superior à recomendada, tal não foi realizado em nenhum dos outros dois casos. Em relação à IRC, nos dois casos onde ela existia de forma clara ou, pelo menos, suspeita, foi recomendado uma alimentação renal e uma vigilância dos valores renais. Já na CMH também não foi realizado nenhum tratamento, pelo menos em relação ao primeiro caso.

A hipocalcemia associada a atrofia muscular, encontradas no primeiro caso clínico, poderiam também ter sido alvo de suplementação, embora tal seja normalmente realizado quando existe ventroflexão do pescoço, apesar da bibliografia recomendar a correcção dos valores de electrólitos, sempre que necessário (Feldman & Nelson, 2004).

Por fim, no segundo caso clínico, a presença de vômitos crónicos poderia ter origem num outro factor desencadeante e que foi agravado pelo Hipertiroidismo.

Nestes quatro casos, apenas se recorreu à terapêutica médica, embora outras opções existissem. No entanto, a literatura aconselha a uma primeira estabilização dos valores de tiroxina circulantes, de forma a avaliar a função renal e mesmo para diminuir o risco anestésico na tiroidectomia e estabilizar o paciente para a iodoterapia, pelo que em todos os casos observados não houve sucesso nesta primeira fase, o que impediu a programação de um tratamento mais definitivo. É importante referir que este insucesso não se deveu ao tratamento em si, mas sim à falta de colaboração do dono e do animal, o que revela o papel crucial que estes têm para o êxito do tratamento.

3. CONCLUSÃO

O Hipertiroidismo é uma doença complexa e que atinge vários sistemas, dando origem a uma variedade importante de apresentações e de condutas a seguir. Nestes quatro casos apresentados, podemos observar essa diversidade, tal como algumas das dificuldades que podem surgir.

O Hipertiroidismo é uma doença geriátrica e com uma prevalência reduzida na população felina, o que reflecte a reduzida casuística obtida. A menor prevalência desta doença em Portugal, quando comparado com França, confirma os achados encontrados na bibliografia, talvez fruto de uma maior sensibilidade para esta doença, ou porque existe um hábito maior de dar ração húmida aos gatos, factor predisponente ao aparecimento da afecção, ao contrário do que ocorre no nosso país, onde a alimentação base, normalmente, é constituída

por ração seca. O que torna o diagnóstico desta doença um desafio é a presença de vários sinais inespecíficos e insidiosos no tempo, assim como a sua conjugação com situações e sintomas normalmente associados a um bom estado de saúde, como são o aumento da actividade física ou da quantidade de comida ingerida. Por outro lado, a presença de doenças concorrentes pode, muitas vezes, desviar a atenção do clínico, fazendo com que a endocrinopatia passe despercebida. Assim, deve-se ter sempre estas considerações presentes, quando se recebe um gato geriátrico na consulta. De todo o exame clínico, talvez a palpação da tiróide, seja o exame mais importante, para a suspeita. É por isso, que a autora considera que a realização sistemática da palpação da tiróide a animais de risco, ou seja, geriátricos, é fundamental para detecção da endocrinopatia, facto que, durante o estágio no nosso país, não observou e que também pode ajudar a justificar a reduzida frequência da doença.

Existem vários exames que podem ser realizados, mas são poucos aqueles que permitem a confirmação do diagnóstico. No nosso país, apenas podemos recorrer ao doseamento da TT_4 , aos testes de função dinâmica e à biópsia, uma vez que a cintigrafia e a medição da LT_4 não estão disponíveis. Isto, principalmente pela falta de LT_4 , coloca algumas limitações no diagnóstico, uma vez que pode haver presença de doenças concomitantes, frequentes nesta faixa etária, que diminuem as concentrações de T_4 .

Este estudo permitiu mostrar a importância da colaboração dos donos no bom desenrolar de todo o processo clínico, a dificuldade na determinação da dose individual, a importância no manejo médico e prognóstico reservado sem a terapia.

Em todos os casos, houve falha por parte do dono, ou na administração da medicação prescrita, ou na realização dos controlos necessários, para possíveis ajustamentos da dose. A administração diária de comprimidos, muitas vezes mais do que uma vez por dia, pode ser um factor de desistência, principalmente se não houver colaboração do animal. Nestes casos, cabe ao Médico Veterinário encontrar alternativas, quer mostrando a importância do tratamento para o animal, fornecendo técnicas para a administração da medicação, quer na procura de outras vias de administração, como a administração tópica, ou de outros tratamentos, como a iodoterapia e a tiroidectomia, ou na pesquisa de tratamentos alternativos que, apesar de não estarem tão bem documentados, podem ser uma alternativa numa situação limite. No nosso país, também há uma maior limitação nos tratamentos possíveis, uma vez que não possuímos nenhum centro que realize iodoterapia e mesmo a tiroidectomia não se encontra disponível em todos os centros que realizam cirurgia. Por outro lado, o manejo médico é sempre indispensável, mesmo para um tratamento definitivo posterior. De facto, nestes quatro casos, apesar do manejo Médico ser a melhor terapêutica, devido à afecção renal no 1º caso, sobretudo e também talvez no quarto, em condições ideais, o segundo caso poderia candidatar-se à iodoterapia e o terceiro à tiroidectomia unilateral, após confirmação da localização unilateral das lesões por cintigrafia.

De facto, é importante tentar instituir uma terapêutica, individual para cada caso, uma vez que normalmente as melhorias são observadas e o prognóstico é favorável. Na verdade, o único animal onde a terapêutica foi instituída e seguida, verificou melhorias em menos de 10 dias.

Nos quatro casos apresentados, a autora pôde verificar que, por vezes, a medicação necessária para determinadas situações concomitantes (principalmente para a cardiomiopatia hipertrófica) não era realizada. Ao pensar que tal ocorreu no Hospital Escolar da ENVA, onde as consultas são realizadas por especialidades, pode sugerir que tal se deve ao facto de, por vezes, ao focarmo-nos num sistema, perdemos a totalidade do organismo e, “esquecemo-nos” de determinados campos. Ao ser uma doença multissistémica, o Hipertiroidismo exige que o animal seja visto como um todo, tanto para o diagnóstico, como durante o tratamento.

Este último ano do curso possibilitou um maior contacto com a Clínica de Animais de Companhia, área de especial interesse pela autora. Este interesse levou-a em busca de novas realidades, que foi possível com o estágio no estrangeiro e a familiarizar-se com a nossa, através do seu estágio no Hospital Escolar da FMV. Aí, pôde assimilar novos conhecimentos, cimentar os estudados e iniciar-se na parte prática da clínica e nos desafios que esta coloca no dia-a-dia. Foi uma experiência enriquecedora e gratificante que estimulou o interesse da autora, não só pela área de Medicina Interna, mas também em outras áreas que não lhe eram tão familiares, como a Imagiologia, mais concretamente, a Ecografia.

Durante a sua pesquisa, a autora não encontrou muita informação portuguesa sobre esta endocrinopatia. Apesar disso e de ser pouco frequente, o Hipertiroidismo é uma doença dos gatos da Europa, que também está presente no nosso país. Assim, a autora espera que esta revisão seja útil no fornecimento de informação permitindo um melhor conhecimento sobre a endocrinopatia geriátrica felina mais relevante em determinados locais, como os EUA.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Ayma, G. (2006). *IGF-1 et Hyperthyroidie feline, etude retrospective sur 105 cas cliniques*. These pour le grade de Docteur Vétérinaire. Nantes : Ecole Nationale Veterinaire de Nantes.
- Barber, P. J. (2004). Disorders of the parathyroid glands, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6, 259-269.
- Barber, L.G. (2007). Thyroid Tumors in Dogs and Cats, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, 755-774.
- Barthez, P.Y., Schaafsma, I.A., Pollak, Y.W.E.A. (2006). Multimodality image fusion to facilitate anatomic localization of 99mTC-Perchnetate uptake in the feline head, *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 47 (5), 503-506.
- Behrend, E.N. (2006). Update on Drugs used to treat Endocrine Diseases in Small Animals, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 36, 1087-1105.
- Berent, A.C., Drobatz, K.J., Ziemer, L., Johnson, V.S., Ward, C.R. (2007). Liver function in cats with Hyperthyroidism Before and after 131I therapy, *Journal Veterinary of Internal Medicine*, 21, 1217-1223.
- Bichard, S.J. (2006). Thyroidectomy in the Cat, *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 29-33.
- Blackwood, L & Argyle, D.J. (2002). Feline hyperthyroidism: advances towards novel molecular therapeutics, *Journal of Small Animal Practice*, 43, 58-66.
- Blackwood, L., Argyle, D.J. (2004). The activity of the feline thyroglobulin promoter is compromised by flanking adenoviral sequence, *The Veterinary Journal*, 168, 50-59.
- Boag, A.K., Neiger, R., Slater, L., Stevens, K.B., Haller, M., Church, D.B. (2007). Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine, *Veterinary Record*, 161, 711-715.
- Boretti, F.S., Sieber-Ruckstuhl, N.S., Gerber, B., Lahuha, P., Baumgartner, C., Lutz, H., Hofmann-Lehmann, R., Reusch, C.E. (2009). Thyroid enlargement and its relationship to clinicopathological parameters and T4 status in suspected hyperthyroid cats, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(4), 286-292.
- Brennan, S.F., Jones, B.R. (2005). Feline Hyperthyroidism, *European Journal of Companion Animal Practice*, 15 (2), 169-172.
- Broome, M.R. (2006). Thyroid Scintigraphy in Hyperthyroidism, *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 10-16.
- Bruyette, D. S. (2001). Feline Endocrinology Update, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(5), 1063-1068.
- Capen, C.C. (2002). Tumors of the endocrine glands. In D.J. Meuten (Ed.), *Tumors in Domestic Animals* (4th ed.) (pp.638-664). Iowa: Blackwell Publishing.

- Cardoso, M.J.L., Costa, F.S., Muniz, L.M.R., Melussi, M., Valério, M.A. (2008). Marcadores séricos do metabolismo ósseo no hipertiroidismo felino, *Ciência Rural*, 38 (5), 1368-1374.
- Chabanel, F.J.P. (1990). *L'Hyperthyroïdie Feline*. These pour le Doctorat Veterinaire. Paris : Faculté de Médecine de Créteil.
- Chalmers, H.J., Scrivani, P.V., Dykes, N.L., Hubble, L.J., Hobbs, J.M., Erb, H.N. (2007). Evaluation of agreement between two instruments in measurements of radiation dose rates in cats that underwent iodine I131 treatment, *American Journal of Veterinary Research*, 68 (4), 354-357.
- Chen, L., Wang, H., Gao, Y., Liang, J., Wang, M., Bai, J., Qi, W., Zhang, J., Zhang, J., Ren, J., Li, H. (2008). Comparison of Methimazole/Hydrocortisone Ointment with Oral Methimazole in Patients with Graves Disease: A prospective, randomized, open-label, parallel-group, 18-month study, *Current Therapeutic Research*, 69 (4), 305-317.
- Chun, R., Garrett, L.D., Sargeant, J., Sherman, A., Hoskinson, J.J. (2002). Predictors of response to radioiodine therapy in hyperthyroid cats, *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 43 (6), 587-591.
- Connolly, D.J., Guitian, J., Boswood, A., Neiger, R. (2005). Serum troponin I levels in hyperthyroid cats before and after treatment with radioactive iodine, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5, 289-300.
- Court, MH & Freeman, L.M. (2002). Identification and concentration of soy isoflavones in commercial cat foods, *American Journal of Veterinary Research*, 63, 181-185.
- Cunha, M.G.M.C.M., Pippi, N.L., Gomes, K., Beckmann, D.V. (2008). Hipertireodismo felino, *Ciência Rural*, 38 (5), 1486-1494.
- de Lange, M.S., Galac, S., Trip, M.R.J., Kooistra, H.S. (2004). High Urinary Corticoid/Creatinine Ratios in Cats with Hyperthyroidism, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 152-155.
- Daniel, G.B., Sharp, D.S., Nieckarz, J.A., Adams, W. (2002). Quantitative thyroid scintigraphy as a predictor of serum thyroxine concentration in normal and hyperthyroid cats, *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 43 (4), 374-382.
- De Wet, C. S., Mooney, C. T., Thompson, P.N., Schoeman, J.P. (2009). Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11 (4), 315-321.
- Declercq, J., Bhatti, S. (2005). Calcinosis involving multiple paws in cat with chronic renal failure and in a cat with hyperthyroidism, *Veterinary Dermatology*, 16, 74-78.
- Derwahl, M., Studer, H. (2002). Hyperplasia versus adenoma in endocrine tissues: are they different?, *Endocrinology & Metabolism*, 13 (1), 23-28.
- Edinboro, C.H., Scott-Moncrieff, J.C., Janovitz, E., Thacker, H.L., Glickman, L.T. (2004). Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats, *Journal American Veterinary Medical Association*, 224 (6), 879-886.
- Feldman, E.C. & Nelson, R.W. (Ed.).(2004). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. (3rd Ed.) (152-218) Philadelphia: WB Saunders.

- Feeney, D.A., Jessen, C.R., Weichselbaum, R.C., Cronk, D.E., Anderson, K.L. (2003). Relationship between orally administered dose, surface emission rate for gamma radiation, and urine radioactivity in radioiodine-treated hyperthyroid cats, *American Journal of Veterinary Research*, 64 (10), 1242-1247.
- Feeney, D.A., Anderson, K.L. (2007). Nuclear imaging and radiation therapy in canine and feline Thyroid disease, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, 799-821.
- Fossum, T.W. (2007). Surgery of the Endocrine System. In T.W. Fossum, C.S. Hedlund, A.L. Johnson, K.S. Schulz, H.B. Seim, M.D. Willard, A. Bahr, G.L. Carroll, (Eds.), *Small Animal Surgery* (3rd Ed.). (605-611). Mosby Elsevier.
- Foster, D.J., Thoday, K.L., Arthur, J.R., Nicol, F., Beatty, J.A., Svendsen, C.K., Labuc, R., McConnell, M., Sharp, M., Thomas, J.B., Beckett, G.J. (2001). Selenium status of cats in four regions of the world and comparison with reported incidence of hyperthyroidism in cats in those regions, *American Journal of Veterinary Research*, 62 (6), 934-937.
- Fox, P.R. (2003). Hypertrophic Cardiomyopathy. Clinical and Pathologic Correlates, *Journal of Veterinary Cardiology*, 5(2), 39-45.
- Gallagher, A.E., Panciera, D.L. (2009). Effects and safety of iopanoic acid in cats administered levothyroxine, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(2), 69-75.
- Gilroy, C.V., Horney, B.S., Burton, S.A., MacKenzie, A.L. (2006). Evaluation of ionized and total serum magnesium concentrations in hyperthyroid cats, *Canadian Journal of Veterinary Research*, 70 (2), 137-142.
- Goldstein, R.E., Long, C., Swift, N.C., Hornof, W.J., Nelson, R.W., Nyland, T.G., Feldman, E.C. (2001). Percutaneous ethanol injection for treatment of unilateral hyperplastic thyroid nodules in cats, *Journal of American Medicine Association*, 218 (8), 1298-1302.
- Greco, D. & Stabenfeldt, G.H. (1999). Endocrinologia. In J. G. Cunningham (Eds.), *Tratado de Fisiologia Veterinária* (2^a Ed.). (309-350). Rio de Janeiro: Guanabara Koogans.
- Greco, D.S. (2006). Diagnosis of Congenital and Adult-Onset Hypothyroidism in cats, *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 40-44.
- Gunn-Moore, D. (2005). Feline Endocrinopathies, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35, 171-210.
- Haggstrom, J. (2003). Hypertrophic cardiomyopathy in cats – it used to be so simple!, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5, 139-141.
- Harvey, A.M., Hibbert, A., Barrett, E.L., Day, M.J., Quiggin, A.V., Brannan, R.M., Caney, S.M.A. (2009). Scintigraphic findings in 120 hyperthyroid cats, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(2), 96-106.
- Hegstad-Davies, R.L. (2006). A review of sample handling considerations for reproductive and thyroid hormone measurement in serum or plasma, *Theriogenology*, 66, 592-598.

- Henik, R.A., Stepien, R.L., Wenholz, L.J., Dolson, M.K. (2008). Efficacy of atenolol as a single antihypertensive agent in hyperthyroid cats, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10, 577-582.
- Henrikson, T.D., Armbrust, L.J., Hoskinson, J.J., Milliken, G.A., Wedekind, K.J., Kirk, C.A., Nachreiner, R.F. (2008). Thyroid to Salivary ratios determined by technetium-99^m pertechnetate imaging in thirty-two euthyroid cats, *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 46 (6), 521-523.
- Hibbert, A., Gruffydd-Jones, T., Barrett, E.L., Day, M.J., Harvey, A.M. (2009). Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11 (2), 116-124.
- Hoffman, S.B., Yoder, A.R., Trepanier, L.A. (2002). Bioavailability of transdermal methimazole in a pluronic lecithin organogel (PLO) in healthy cats, *Journal Veterinary Pharmacology Therapeutics*, 25, 189-193.
- Hoffmann, G., Marks, S.L., Taboada, J., Hosgood, G.L., Wolfsheimer, K.J. (2003). Transdermal methimazole treatment in cats with hyperthyroidism, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5, 77-82.
- Hofmeister, E., Kippenes, H., Mealey, K.L., Cantor, G.H., Löhr, C.V. (2001). Functional cystic thyroid adenoma in a cat, *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 219 (2), 190-193.
- Jepson, R.E., Elliot, J., Brodbelt, D., Syme, H.M. (2007). Effect of control of systolic Blood Pressure on Survival in Cats with Systemic Hypertension, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 402-409.
- Kemppainen, R.J., Birchfield, J.R. (2006). Measurement of total thyroxine concentration in serum from dogs and cats by use of various methods, *American Journal of Veterinary Research*, 67, 259-265.
- Kohn, B., Linden, T., Leibold, W. (2006). Platelet-bound antibodies detected by a flow cytometric assay in cats with thrombocytopenia, *Journal of Feline Medicine Surgery*, 8, 254-260.
- Langston, C.E., Reine, N.J. (2006). Hyperthyroidism and the kidney, *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 17-21.
- Lobo, L. L., Fabrica, P., Almeida, P., Ribeiro, L., Peneda, S. (2004). Hipertiroidismo Felino: estudo retrospectivo de sete casos diagnosticados em Portugal, *Veterinary Medicine*, 6 (32), 42-49.
- Lécuyer, M., Prini, S., Dunn, M.E., Doucet, M.Y. (2006). Clinical efficacy and safety of transdermal methimazol in the treatment of feline hyperthyroidism, *Canadian Veterinary Journal*, 47, 131-135.
- Mallery, K.F., Pollard, R.E., Nelson, R.W., Hornof, W.J., Feldman, E.C. (2003). Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency heat ablation for treatment of hyperthyroidism in cats, *Journal of American Medicine Association*, 223 (11), 1602-1607.
- Martin, K. M., Rossing, M. A., Ryland, L. M., DiGiacomo, R. F., Freitag, W. A. (2000). Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats, *JAVMA*, 217(6), 853-856.

- Maggio, F., DeFrancesco, T.C., Atkins, C.E. (2000). Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985-1998), *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 217, 695-702.
- Mayer-Roenne, B., Goldstein, R.E., Erb, H.N. (2007). Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes *mellitus* and chronic kidney disease, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9, 124-132.
- Melian, C. (2007). Diagnóstico y tratamiento de hipertiroidismo felino. In Comunicações Científicas do 16º Congresso Nacional da APMVEAC, 1-3 Junho de 2007, pp.141-144, Estoril, Portugal.
- Mellert, W., Deckardt, K., Walter, J., Gfatter, S., van Ravenzwaay, B. (2003). Detection of endocrine-modulating effects of the antithyroid acting drug 6-propyl-2-thiouracil in rats, based on the "Enhanced OECD Test Guideline 407", *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 38, 368-377.
- Milner, R.J., Channell, C.D., Levy, J.K., Schaer, M. (2006). Survival time for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996-2003), *Journal of American Medicine Association*, 228 (4), 559-563.
- Mooney, C. T. (2001). Feline Hyperthyroidism: Diagnostic and Therapeutics, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(5), 963-983.
- Mooney, CT (2002). Pathogenesis of feline hyperthyroidism, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4, 167-169.
- Mooney, C. T. & Peterson, M. E. (2004). Feline hyperthyroidism. In C. T. Mooney & M. E. Peterson (Eds.*), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (3rd ed.). (95-111). UK: BSAVA.
- Mooney, C. T. (2005). Hyperthyroidism. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (6rd ed.) (pp. 1544-1558). Saint Louis: Elsevier Saunders.
- Naan, E.C., Kirpensteijn, J., Kooistra, H.S., Peeters, M.E. (2006). Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism, *Veterinary Surgery*, 35, 287-293.
- Nguyen, L.Q., Arseven, O.K., Gerber, H., Stein, B.S., Jameson, J.L., Kopp, P. (2002). Cloning of the cat TSH Receptor and Evidence Against an Autoimmune Etiology of Feline Hyperthyroidism, *Endocrinology*, 143 (2), 395-402.
- Niessen, S.J.M., Voyce, M.J., de Villiers, L., Hargreaves, J., Blunden, A.S., Syme, H.M. (2007). Generalised lymphadenomegaly associated with methimazole treatment in a hyperthyroid cat, *Journal of Small Animal Practice*, 48, 165-168.
- Norsworthy, G.D., Adams, V.J., McElhaney, M.R., Milios, J.A. (2002a). Palpable thyroid and parathyroid nodules in asymptomatic cats, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4, 145-151
- Norsworthy, G.D., Adams, V.J., McElhaney, M.R., Milios, J.A. (2002b). Relationship between semi-quantitative thyroid palpation and total thyroxine concentration in cats with and without hyperthyroidism, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4, 139-143.
- Nykamp, S.G., Dykes, N.L., Zarfoss, M.K., Scarlett, J.M. (2005). Association of the risk of development of hypothyroidism after iodine 131 treatment with the pretreatment

- pattern of sodium pertechnetate Tc 99m uptake in the thyroid gland in cats with hyperthyroidism: 165 cases (1990-2002), *Journal of American Medicine Association*, 226 (10), 1671-1675.
- Olczak, J., Jones, B. R., Pfeiffer, D. U., Squires, R. A., Morris, R. S., Markwell, P. J. (2004). Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand, *New Zealand Veterinary Journal*, 53 (1), 53-58.
- Padgett, S. (2002). Feline thyroid surgery, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 32, 851-859.
- Paepe, D., Smets, P., van Hoek, I., Saunders, J., Duchateau, L., Daminet, S. (2008). Within- and between-examiner agreement for two thyroid palpation techniques in healthy and hyperthyroid cats, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10, 558-565.
- Page, R.B., Scrivani, P.V., Dykes, N.L., Erb, H.N., Hobbs, J.M. (2006). Accuracy of increased thyroid activity during pertechnetate scintigraphy by subcutaneous injection for diagnosing hyperthyroidism in cats, *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 47 (2), 206-211.
- Peremans, K., Vandermeulen, E., van Hoek, I., Daminet, S., Vermeire, S., Bacher, K. (2008). Interference of iohexol with radioiodine thyroid uptake in the hyperthyroid cat, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10, 1460-465.
- Peterson, M.E., Melián, C., Nichols, R. (2001). Measurements of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease, *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 218 (4), 529-536.
- Peterson, M.E. (2006a). Diagnostic Tests for Hyperthyroidism in Cats, *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 2-9.
- Peterson, M.E. (2006b). Radioiodine Treatment of hyperthyroidism, *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 34-39.
- Peterson, M. E., Ward, C. R. (2007). Etiopathologic Findings of Hyperthyroidism in Cats, *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 37 (4), 633-645.
- Radlinsky, M.G. (2007). Thyroid Surgery in Dogs and Cats, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, 789-798.
- Ranz, D., Tetrick, M., Opitz, B., Kienzle, E., Rambeck, W.A. (2002). Estimation of Iodine Status in Cats, *The Journal of Nutrition*, 132, 1751S-1753S.
- Rayalam, S., Eizenstat, L.D., Hoening, M., Ferguson, D.C. (2006a). Cloning and sequencing of feline thyrotropin (fTSH): Heterodimeric and yoked constructs, *Domestic Animal Endocrinology*, 30, 203-217.
- Rayalam, S., Eizenstat, L.D., Davis, R.R., Hoening, M., Ferguson, D.C. (2006b). Expression and purification of feline thyrotropin (fTSH): Immunological detection and bioactivity of heterodimeric and yoked glycoproteins, *Domestic Animal Endocrinology*, 30, 185-202.
- Riensch, M.R., Graves, T.K., Schaeffer, D.J. (2008). An investigation of predictors of renal insufficiency following treatment of hyperthyroidism in cats, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10, 160-166.

- Riesen, S.C. & Lombard, C.W. (2005). ECG of the Month, *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 227 (4), 556-558.
- Sander, D.M., Wolfsheimer, K., Gallaher, W.R., Fermin, C.D., Haislip, A.M., Garry, R.F. (2005). Seroactivity to A-Type Retrovirus Proteins in a Subset of Cats With Hyperthyroidism, *Microscopy Research and Technique*, 68, 235-238.
- Sansom, J., Rogers, K., Wood, J.L.N. (2004). Blood pressure assessment in healthy cats and cats with hypertensive retinopathy, *American Journal of Veterinary Research*, 65 (2), 245-252.
- Sartor, L.L., Trepanier, L.A., Kroll, M.M., Rodan, I., Challoner, L. (2004). Efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of cats with hyperthyroidism, *Journal Veterinary of Internal Medicine*, 18, 651-655.
- Schenck, P.A. (2007). Calcium Homeostasis in Thyroid Disease in Dogs and Cats, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, 693-708.
- Scrivani, P.V., Dykes, N.L., Page, R.B., Erb, H.N. (2007). Investigation of two methods for assessing thyroid-lobe asymmetry during pertechnetate scintigraphy in suspected hyperthyroid cats, *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 48 (4), 383-387.
- Serakides, R., Ocarino, N.M., Cardoso, T.G.S., Moraes, J.R.C., Nunes, V.A., Silva, A.E. (2005). Resposta da paratireóide de ratas às variações do cálcio e fósforo plasmáticos no hipertireodismo e hipogonadismo, *Arquivo Brasileiro de Medicina veterinária e Zootecnia*, 57(1), 48-54.
- Shiel, R.E., Mooney, C.T. (2007). Testing for Hyperthyroidism in Cats, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, 647-692.
- Slater, M.R., Geller, S., Rogers, K. (2001). Long-term Health and Predictors of Survival for Hyperthyroid cats treated with iodine 131, *Journal of Veterinary Internal medicine*, 15, 47-51.
- Syme, H.M., Barber, P.J., Markwell, P.J., Elliott, J. (2002). Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation, *Journal of American Medicine Association*, 220 (12), 1799-1804.
- Syme, H.M. (2007). Cardiovascular and Renal Manifestations of Hyperthyroidism, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, 723-743.
- Thoinet, A. (1996). *Hyperthyro die Feline: Etude Bibliographique*. These pour le grade de Docteur Vétérinaire. Lyon : Ecole Nationale Veterinaire de Lyon.
- Thompson, J. (2004). Management of hypertension in a geriatric cat, *The Canadian Veterinary Journal*, 45, 427-429.
- Trepanier, L.A., Hoffman, S.B., Kroll, M., Rodan, I., Challoner, L. (2003). Efficacy and safety of once versus twice daily administration of metimazole in cats with hyperthyroidism, *Journal of American Medicine Association*, 222 (7), 954-958.
- Trepanier, L.A. (2006). Medical Management of Hyperthyroidism, *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 22-28.
- Trepanier, L.A. (2007). Pharmacologic Management of Feline Hyperthyroidism, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, 755 -788.

- van de Sandt, R.R.O.M., Stades, F.C., Boevé, M.H., Stokhof, A.A. (2004). Arterial hypertension in the cat, *European Journal of Companion Animal Practice*, 14 (1), 47-55.
- van Hoek, I., Daminet, S., Notebaert, S., Janssens, I., Meyer, E. (2008a). Immunoassay of urinary retinol binding protein as a putative renal marker in cats, *Journal of Immunological Methods*, 329, 208-213.
- van Hoek, I., Lefebvre, H.P., Kooistra, H.S., Croubels, S., Binst, D., Peremans, K., Daminet, S. (2008b). Plasma Clearance of Exogenous creatinine, Exo-Iohexol, and Endo-Iohexol in hyperthyroid cats before and after treatment with Radioiodine, *Journal Veterinary of Internal Medicine*, 22, 879-885.
- van Hoek, I., Daminet, S., Vandermeulen, E., Dobbeleir, A., Duchateau, L., Peremans, K. (2008c). Recombinant human thyrotropin administration enhances Thyroid uptake of radioactive Iodine in Hyperthyroid cats, *Journal Veterinary of Internal Medicine*, 22, 1340-1344.
- van Hoek, I.M., Peremans, K., Vandermeulen, E., Duchateau, L., Gommeren, K., Daminet, S. (2009a). Effect of recombinant human thyroid stimulating hormone on serum thyroxine and thyroid scintigraphy in euthyroid cats, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11 (4), 309-314.
- van Hoek, I., Lefebvre, H.P., Peremans, K., Meyer, E., Croubels, S., Vandermeulen, E., Kooistra, H., Saunders, J.H., Bisnt, D., Dmainet, S. (2009b). Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine, *Domestic Animal Endocrinology*, 36, 45-56.
- Vandermeulen, E., van Hoek, I., De Sadeleer, C., Piepsz, A., Ham, H.R., Bosmans, T., Dobbeleir, A., Daminet, S., Peremans, K. (2008). A single sample method for evaluating ⁵¹Chromium-Ethylene Diaminic Tetraacetic Acid Clearance in Normal and Hyperthyroid Cats, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 266-272.
- Wakeling, J., Moore, K., Elliott, J., Syme, H. (2008). Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease, *Journal of Small Animal Prattice*, 49, 287-294.
- Ward, C.R., Achenbach, S.E., Peterson, M.E., Drobatz, K.J., Holt, D. (2005). Expression of inhibitory G proteins in adenomatous thyroid glands obtained from hyperthyroid cats, *American Journal of veterinary Research*, 66 (9), 1478-1482.
- Ward, C.R. (2007). Feline Thyroid Storm, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, 745-754.
- Watson, S.G., Radford, A.D., Kipar, A., Ibarrola, P., Blackwood, L. (2005). Somatic mutations of the thyroid-stimulating hormone receptor gene in feline hyperthyroidism: parallels with human hyperthyroidism, *Journal of Endocrinology*, 186, 523-537.
- Weichselbaum, R.C., Feeney, D.A., Jessen, C.R. (2003). Evaluation of relationships between pretreatment patient variables and duration of isolation for radiodine-treated hyperthyroid cats, *American Journal of Veterinary Research*, 64 (4), 425-427.
- Weichselbaum, R.C., Feeney, D.A., Jessen, C.R. (2005). Relationship between selected echocardiographic variables before and after radioiodine treatment in 91 hyperthyroid cats, *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 46 (6), 506-513.

- Weiss,DJ. (2006). Aplastic anemia in cats – clinicopathological features and associated disease conditions 1996-2004, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8, 203-206.
- Wells, A.L., Long, C.D., Hornof, W.J., Goldstein, R.E., Nyland, T.G., Nelson, R.W., Feldman, E.C. (2001). Use of percutaneous ethanol injection for treatment of bilateral hyperplastic thyroid nodules in cats, *Journal of American Medicine Association*, 218 (8), 1293-1297.
- White, H.L., Freeman, L.M., Mahony,O., Graham, P.A., Hao,Q., Court, M.H. (2004). Effect of dietary soy on serum thyroid hormone concentrations in healthy adult cats, *American Journal of veterinary Research*, 65 (5), 586-590.

V. ANEXOS

Anexo 1 : Plano de rotações semanais no estágio no Hospital Escolar da ENVA.

| Semana | 01-10 | 08-10 | 15-10 | 22-10 | 29-10 |
|---------|-----------------------------|------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|
| Rotação | Medicina (Internamentos) | Reprodução | Cirurgia (Bloco) | Cirurgia (Internamentos) | Cirurgia (Bloco) |

| Semana | 05-11 | 12-11 | 19-11 | 26-11 | 03-12 |
|---------|------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Rotação | Reprodução | Medicina (Imagiologia) | Medicina (Consultas MG) | Parasitologia (Dermatologia) | Medicina (Consultas E) |

| Semana | 10-12 | 17-12 | 07-01 | 15-01 | 21-01 |
|---------|-------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Rotação | Cirurgia (Consultas) | Vacinações (SPV) | Medicina (Consultas MG) | Medicina (Imagiologia) | Medicina (Consultas E) |

Legenda: MG - Medicina Geral; E - Especialidade; SPV - Saúde Pública Veterinária

Anexo 2: Apresentação de um caso clínico durante o estágio curricular no Hospital Escolar do ENVA.

Cas clinique de médecine

Semaine du 01 au 07 octobre 2007

LEGRU Samuel (T1- Pro)
VALLEE Emilie (DCEV-3)
SOARES Maria (Erasmus)

Dossier A07-8959

- Charly, chien Springer Spaniel
- Né le 10/04/07
- Présenté en consultation de médecine générale le 01 octobre 2007 pour dysphagie



Anamnèse

- Toux et dysphagie depuis la naissance.
- 12/07/07 :
 - Radiographie Face/profil du thorax
 - => opacification alvéolaire et bronchique en région crâniale
 - Endoscopie des voies respiratoires :
 - => présence de mucus abondant et larynx modérément en conflit avec le voile du palais
 - Lavage broncho-alvéolaire :
 - => présence d'Escherichia coli et Klebsiella pneumoniae

Anamnèse

- 12/07/07 :
 - Traitement :
 - * Baytril® 50 mg (Enrofloxacin) : 1 comprimé par jour soit 5 mg/kg/j pendant 1 semaine
 - * Fluimucil® 100 mg (acétylcystéine) matin et soir
- 18/07/07 :
 - Suite aux résultats de l'antibiogramme :
 - * Doxyval® 100 mg (doxycycline) : ½ comprimé par jour soit 5 mg/kg/j pendant 20 jours
 - * Stomorgyl® (spiramycine / métronidazole) : ½ comprimé soit 1 mg/kg/j de spiramycine et 6 mg/kg/j de métronidazole par jour pendant 20 jours
 - * Tolfedine® 20 mg (acide tolfénamique) : 1 comprimé par jour soit 2 mg/kg/j pendant 4 jours

Anamnèse

- 19/07/07 :
 - Régurgite le traitement, passage à un traitement parentéral :
 - * Marbocyl® FD (marbofloxacin) : 1 mL par voie sous cutanée par jour soit 1 mg/kg/j pendant 10 jours
 - * Synulox® 50 mL (amoxicilline – acide clavulanique) : 0,5 mL par voie sous-cutanée par jour soit 12,5 mg/kg/j d'amoxicilline pendant 10 jours
- 24/07/07 :
 - Réalisation d'un transit baryté :
 - * Fausse déglutition de la baryte : marquage bronchique avec peu de marquage de l'oesophage

Anamnèse

- 06/09/07 :
 - Après 10 jours sans traitement gros problème respiratoire
 - Traitement :
 - * Marbocyl® FD (marbofloxacin) : 2 mL par voie sous cutanée par jour soit 2 mg/kg/j pendant 10 jours
 - * Rimadyl 20 mg (carprofène) : 2 comprimés par jour en une prise soit 4 mg/kg/j pendant 7 jours
 - * Fluidixine (amoxicilline / N-Acétylcystéine) : 1 comprimé 2 fois par jour soit 5 mg/kg/j d'amoxicilline et 7,5 mg/kg/j en N-Acétylcystéine pendant 10 jours

Anamnèse

- Référé à l'ENVA par le vétérinaire traitant pour une exploration de cette dysphagie
- Consultation en médecine générale le 01 octobre

Examen clinique général

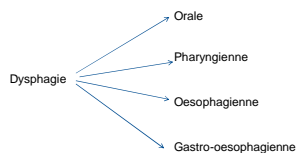
- Animal en bon état général mais **amaigri**
- Muqueuses roses, TRC < 2s, pas de déshydratation
- Auscultation cardiaque normale avec une fréquence cardiaque de 132 battements / minute
- **Bruits respiratoires augmentés** sur l'ensemble de l'aire d'auscultation avec une fréquence respiratoire de 20 mouvements / minute ; présence de **ronflements trachéaux importants**
- **Jetage muco-purulent bilatéral**
- Température = 38,8 ° C

Examen gastro-entérologique

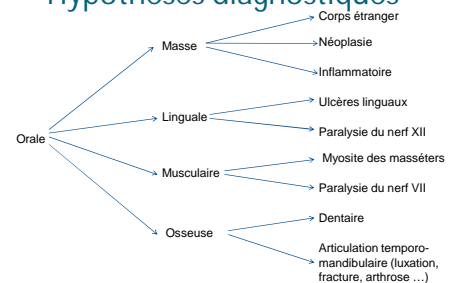
- **Difficultés de déglutition** lors de la prise de nourriture ou de boisson avec des régurgitations quasi-immédiates rapportées par le propriétaire
- Pendant la consultation : mise à disposition d'une gamelle d'eau, **lève la tête, étend le cou, avale puis tousse avec des écoulements nasaux bilatéraux**
- Examen de la cavité buccale normale
- Palpation de l'oesophage normale
- Palpation abdominale souple et non douloureuse

- Bilan clinique :
 - dysphagie
 - bronchopneumonie

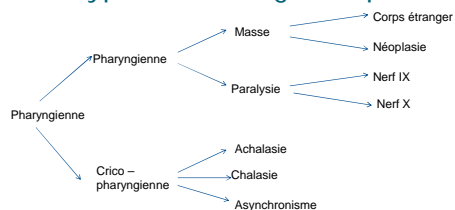
Hypothèses diagnostiques



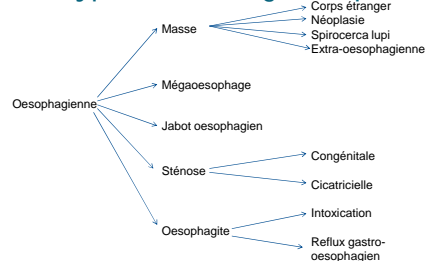
Hypothèses diagnostiques



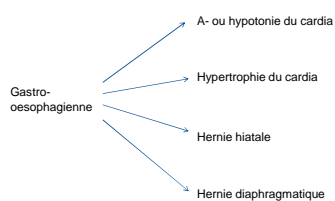
Hypothèses diagnostiques



Hypothèses diagnostiques

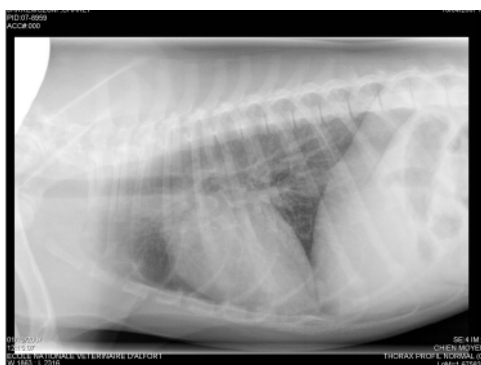


Hypothèses diagnostiques



Examens complémentaires

- Radiographie Face/Profil du thorax :



Examens complémentaires

- Radiographie Face/Profil du thorax :
 - opacification péribronchique généralisée
 - foyer d'opacification alvéolaire sur le lobe moyen droit et la partie ventrale du lobe caudal droit

=> possible foyer de bronchopneumonie du lobe moyen droit

Examens complémentaires

- Numération de formule sanguine :

| | | | |
|--|-------------|---------------------|-------------|
| Hématies | 5 | $\cdot 10^{12} / L$ | 6 - 9 |
| Hémoglobine | 12,6 | g / dL | 12 - 18 |
| Hématocrite | 0,36 | L / L | 0,37 - 0,54 |
| Volume Globulaire Moyen | 72 | fL | 60 - 77 |
| Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine | 35 | g / dL | 31 - 35 |
| Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine | 23 | pg | 19 - 25 |
| Leucocytes | 15,6 | $10^9 / L$ | 6 - 13 |
| Neutrophiles | 9,36 (60 %) | $10^9 / L$ | 60 - 70 |
| Eosinophiles | 0 (0 %) | $10^9 / L$ | 2 - 10 |
| Basophiles | 0 (0 %) | $10^9 / L$ | 0 - 1 |
| Lymphocytes | 4,83 (31 %) | $10^9 / L$ | 12 - 30 |
| Monocytes | 0,68 (3 %) | $10^9 / L$ | 3 - 9 |
| Plaquettes | 323 | $10^9 / L$ | 200 - 600 |
| Réticulocytes | 70 | / μL | 0,5 - 1 |

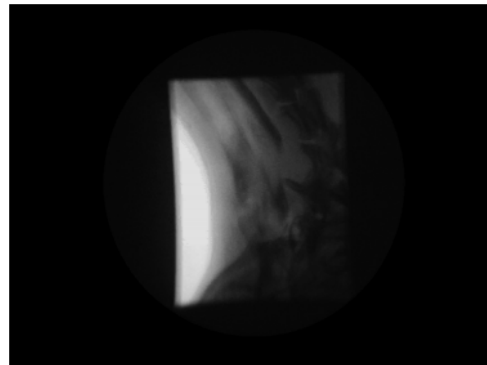
=> légère anémie régénérative avec leucocytose modérée

Examens complémentaires

- Examen biochimique :

| | | | |
|-------------------|------|--------|-------------|
| Albumine | 27 | g / L | 32 - 47 |
| Protéines totales | 56 | g / L | 53 - 77 |
| Urée | 0,28 | g / L | 0,15 - 0,34 |
| Créatinine | 6 | mg / L | 3 - 13 |

=> légère hypoalbuminémie



Conclusion

- Chien springer spaniel de 7 mois présentant une dysphagie et une toux depuis la naissance. Défauc d'ouverture du sphincter oesophagien proximal vu à la radioscopie :

=> Achalasie crico-pharyngée

Suivi

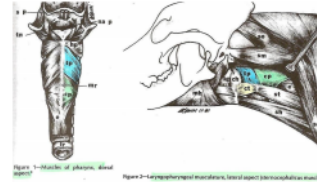
- Rendez-vous au bloc de chirurgie le vendredi 12 octobre pour une myectomie du muscle crico-pharyngé par abord latéral

Discussion

- I. Etiologie de l'achalasie crico-pharyngée
- II. Comment mettre en évidence une achalasie crico-pharyngée ?
- III. Traitement

I. Achalasie cricopharyngée

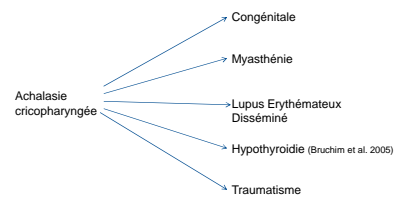
- Anatomie :



I. Achalasie cricopharyngée

- Impossibilité de relaxation du sphincter oesophagien proximal
- Serait due à une hypertrophie ou à une myosite cricopharyngienne (Pfeifer 2003)

I. Etiologie de l'achalasie crico-pharyngée



I. Achalasie cricopharyngée congénitale

- Chez le cocker :
 - 2 mâles de la même portée malade (Weaver 1983)
- Chez le Golden retriever :
 - étude sur 117 chiens de dysphagie cricopharyngée (Davidson et al. 2004) :
 - * sur 21 affectés : 9 mâles et 12 femelles
 - * hérabilité estimée à 0,61
 - * l'analyse des arbres génétiques suggère qu'un seul allèle récessif cause cette maladie
- Cas souvent retrouvés chez les springers spaniels et certaines races Toys

II. Mise en évidence de l'achalasie crico-pharyngée

- Examen clinique :
 - régurgitation
 - toux
 - jetage bilatéral
- Radiographie thoracique et pharyngienne généralement normales (hors lésion de bronchopneumonie)
- Examen de choix = fluoroscopie

II. Fluoroscopie

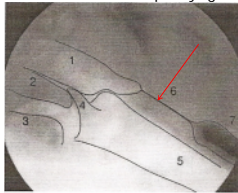
- Permet de visualiser le devenir du bol alimentaire
- Examen normal :
 - bol alimentaire amené par la langue dans le pharynx
 - contraction du pharynx associé à une ouverture du sphincter oesophagien proximale

II. Fluoroscopie

- Administration orale d'un mélange d'aliments et de produit de contraste (sulfate de Baryum) sur l'animal placé en décubitus latéral
- Réalisation de la radioscopie

II. Fluoroscopie

- Déficit d'ouverture du sphincter oesophagien proximal visualisé lors de la contraction pharyngienne :



II. Fluoroscopie

- Mesure de différents paramètres pour mettre en évidence une achalasie cricopharyngée à la radioscopie

TABLE 1. Mean time in seconds (± standard deviation) measured from the onset of swallowing (closure of the esophagus) to 11 normal dogs and 3 abnormal dogs with cricopharyngeal achalasia.

| | Normal | | Abnormal | |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Liquid | Solids | Liquid | Solids |
| Minimum Pharyngeal Contraction | 0.15 ± 0.02 | 0.15 ± 0.02 | 0.16 ± 0.02 | 0.15 ± 0.04 |
| Relaxation | 0.26 ± 0.03 | 0.30 ± 0.04 | 0.30 ± 0.07 | 0.41 ± 0.05 |
| CRS Opening | 0.08 ± 0.02 | 0.10 ± 0.03 | 0.31 ± 0.14 | 0.37 ± 0.06 |
| CRS Closure | 0.28 ± 0.05 | 0.31 ± 0.06 | 0.40 ± 0.10 | 0.40 ± 0.10 |

(CRS = cricopharyngeal sphincter)

- => il existe **des paramètres mesurables** pour mettre en évidence l'achalasie cricopharyngée
- => mais **difficilement mesurables** en pratique !!

III. Traitement chirurgical

- Traitement de choix
 - = **myotomie ou myectomie du muscle cricopharyngé** (et du muscle thyropharyngé dans certain cas)
- Technique chirurgicale :
 - animal en décubitus dorsal
 - incision sur la ligne ventrale en regard de la trachée
 - **rotation du larynx-trachée sur 180°** (ou 90°) le long de l'axe longitudinal => mise en évidence des muscles cricopharyngé et thyropharyngé
 - un cathéter de Foley ou une sonde endotrachéale peuvent être placés dans l'œsophage pour aider à l'identification des fibres musculaires du muscle cricopharyngé
 - **incision du muscle cricopharyngé** (+/- muscle thyropharyngé) au niveau de la muqueuse pharyngée

III. Traitement chirurgical

- **Résultats**: étude sur 14 cas de dysphagie cricopharyngée de Warnock et al. (2003)

| Evolution post-opératoire | Nombre de cas |
|--|---|
| Résolution totale permanente | 1 (suivi de 8 ans) 1 (suivi de 10 jours) |
| Résolution totale transitoire (réapparition de la dysphagie en moyenne 12,3 semaines post-opératoires) | 3 |
| Résolution partielle | 3 |
| Aucune amélioration | 6 |

=> au final 8 animaux euthanasiés pour des dysphagies persistantes (5 compliquées de bronchopneumonie)

| Authors | Signalement | Clinical Signs | Diagnostic Test | Treatment | Outcome |
|-------------------------------|----------------------------------|--|----------------------|--|--|
| Allen ⁶ | 18-wk-old male miniature poodle | Regurgitation | Fluoroscopy | Cricopharyngeal myotomy | Clinically normal 1 yr after surgery |
| Shaw and Dodd ¹¹ | 10-wk-old female mixed-breed | Regurgitation and aspiration pneumonia | Contrast radiography | Cricopharyngeal myotomy | Clinically normal 2 mo after surgery |
| Rodin and Hankes ⁷ | 5.5-mo-old male terrier cross | Dysphagia | Fluoroscopy | Cricopharyngeal myotomy | Recurrence of dysphagia 2-wk after surgery; euthanized at owner's request |
| | 5-mo-old male cocker spaniel | Dysphagia and aspiration pneumonia | Fluoroscopy | Cricopharyngeal myotomy | Clinically normal 4 yr after surgery |
| | 4-mo-old female miniature poodle | Dysphagia | Fluoroscopy | Conservative therapy followed by cricopharyngeal myotomy | Occasional cough and nasal discharge; clinically normal 2 yr after surgery |
| Pearson ⁵ | 15-mo-old boxer | Regurgitation | Contrast radiography | Not reported | Not reported |
| | 12-mo-old foxhound | Regurgitation | Contrast radiography | Not reported | Not reported |
| Sokolowsky ⁸ | 13-wk-old female mixed-breed | Regurgitation | Contrast radiography | Cricopharyngeal myotomy | Clinically normal 3.5 mo after surgery |

III. Traitement chirurgical

- Résultats moins bon en cas :
 - de bronchopneumonie
 - de malnutrition (pose d'une sonde de gastrotomie améliore le pronostic)
 - de myasthénie, de paralysie laryngé ou de sténose oesophagienne associée

III. Autres traitements

- En cas d'achalasia cricopharyngée due à une hypothyroïdie : bon résultat avec la L-thyroxine (20 µg/kg PO) (Bruchim et al. 2005)
- Injection de toxine botulique (Botox) dans le muscle cricopharyngé par guidage électromyographique : pour les cas les moins graves amélioration des symptômes en médecine humaine (Ladlow et al. 2000 – Allescher et al. 2001)
- Dilatation par un ballon pneumatique du sphincter oesophagien proximal (Ladlow et al. 2000 – Allescher et al. 2001)

Bibliographie

- Allescher H.D., Storr M., Selge M., Gonzales-Donoso R., Ott R., Born P., Frimberger E., Weigert N., Stier A., Kurjak M., Rosch T., Classen M. : Treatment of achalasia : botulinum toxin injection versus pneumatic balloon dilatation. A prospective study with long-term follow-up : Endoscopy. 2001 : 33(12) : 1007-101
- Bruchim Y., Kushnir A., Shamir M.H. : L-thyroxine responsive cricopharyngeal achalasia associated with hypothyroidism in a dog : Journal of small animal practise. 2005 : 46 : 553 – 554
- Davidson A.P., Pollard R.E., Barnasch D.L., Marks S.L., Hornof W.J., Famula T.R. : American journal of veterinary research. 2004 : 65 : 344 – 349
- Goring R.L., Kagan K.G. : Cricopharyngeal achalasia in the dog : radiographic evaluation and surgical management : The compendium of continuing education. 1982 : 4(5) : 438-444
- Ladlow J., Hardie R.J. : Cricopharyngeal achalasia in dogs : Compendium of small animals. 2000 : 22(8) :
- Pfeiffer M. : Cricopharyngeal achalasia in a dog : Canadian veterinary journal. 2003 : 44 : 993 – 995
- Pollard R.E., Marks S.L., Davidson A., Hornof W.J. : Quantitative videofluoroscopic evaluation of pharyngeal function in the dog : Veterinary radiology & ultrasound. 2000 : 41(5) : 409-412
- Warnock J.J., Marks S.L., Pollard R., Kyles A.E., Davidson A. : Surgical management of cricopharyngeal dysphagia in dogs : 14 cases (1989 – 2001) : Journal of american veterinary medicine association. 2003 : 223 : 1462-1468
- Weaver A.D. : Cricopharyngeal achalasia in cocker spaniels : Journal of small animal practise. 1983 : 24 : 209-214

Merci de votre attention !!!

Anexo 3 : Número de horas referentes ao estágio no Hospital Escolar da ENVA e ao estágio curricular no Hospital Escolar da FMV.

Tabela 13: Número de horas de estágio no Hospital Escolar da ENVA

| Departamento | | Horas | Total |
|---------------------|-----------------------------|--------------|------------|
| Rotação de Medicina | Imagiologia | 70 | 270 |
| | Consultas de Medicina Geral | 44 | |
| | Consultas de Especialidade | 116 | |
| | Internamento | 40 | |
| Rotação de Cirurgia | Internamento | 40 | 160 |
| | Bloco Cirurgico | 80 | |
| | Consultas | 40 | |
| Reprodução | | 72 | 72 |
| SPV (Vacinações) | | 12 | 12 |
| Dermatologia | | 40 | 40 |
| Urgências | | 60 | 60 |
| Endoscopias | | 16 | 16 |
| | | Total | 630 |

Legenda: SPV - Saúde Pública Veterinária

Tabela 14: Número de horas de estágio no Hospital Escolar da FMV.

| | Horas |
|------------------|------------|
| Medicina Interna | 144 |
| Imagiologia | 3 |
| Cirurgia | 12 |
| Internamentos | 168 |
| Total | 327 |

Figura 25: Histocitoma (Foto original).



Figura 26: Histocitoma (Foto original).

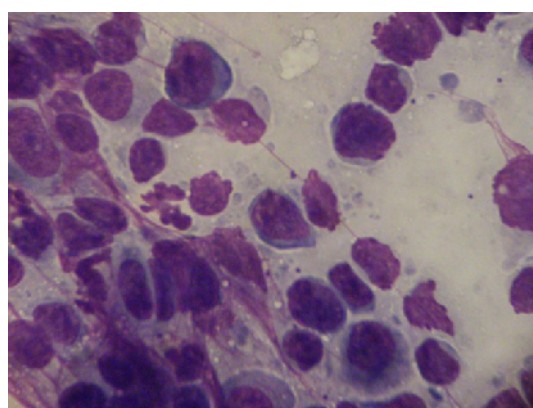


Figura 27: Podermatite juvenil (Foto original).



Figura 28: Mielografia (Foto original).

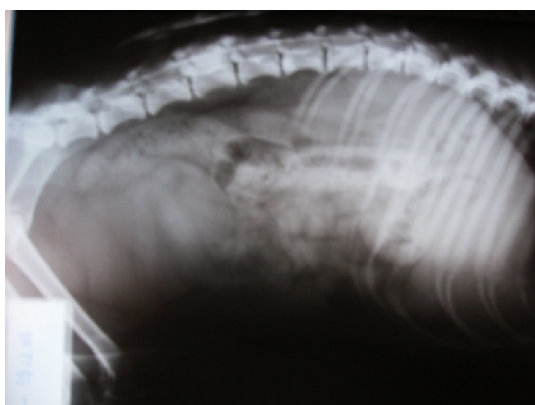
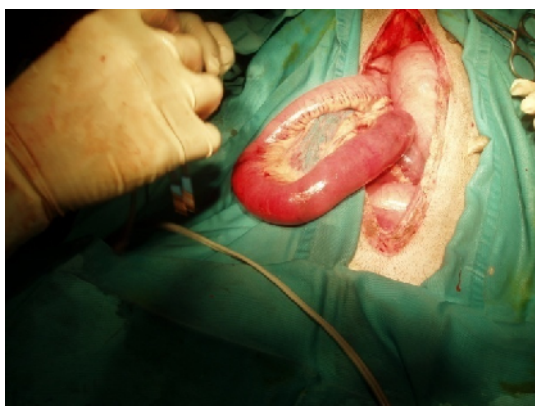


Figura 29: Piômetra (Foto original).



Figura 30: Laparotomia exploratória com enteretomia para remoção de corpo estranho (Fotografia original).



Anexo 4: Componentes bociogénicos e o Hipertiroidismo Felino.

Na literatura consultada foram identificados vários estudos relativos ao papel destes agentes e à sua identificação nas rações habitualmente fornecidas aos nossos animais.

Um componente ou químico bociogénico é identificado pela Agência de Protecção Ambiental (EPA) como disruptor endócrino, o que inclui alguns insecticidas, pesticidas, metais pesados, componentes do fumo dos cigarros, desinfectantes, desodorizantes e compostos manufacturados ou produtos dessa manufactura (como os ftalatos, compostos policíclicos aromáticos, fenóis e dioxinas) e ainda alguns fármacos como esteróides, retinóides, bloqueadores dos canais de cálcio, amiodarona e fármacos que actuam no SNC (Capen, 2002 e Edinboro et al, 2004). Estes agentes causam normalmente bócio, porque actuam directamente na tiróide, reduzindo a síntese de hormonas, o que provoca uma diminuição das suas concentrações séricas e, conseqüentemente, o aumento da produção de TSH. Como a tiróide é muito sensível à TSH, as células foliculares respondem a este estímulo através de hipertrofia e hiperplasia inicial que, se for mantida, pode provocar o desenvolvimento de tumores da tiróide (como adenomas ou carcinomas) (Capen, 2002). Estes agentes também podem actuar indirectamente e alterar os mecanismos regulatórios da tiróide ou os mecanismos periféricos associados com a excreção das suas hormonas (Peterson & Ward, 2007).

A maior parte das rações comerciais têm valores relativamente elevados de vários componentes bociogénicos em que os ftalatos, os metais pesados como o mercúrio ou as isoflavonas de soja como a genisteína e a daidzeína são exemplos. A maioria destes compostos é metabolizada por glucuronidação, um processo metabólico particularmente lento no gato (Edinboro et al, 2004; Peterson & Ward, 2007).

As sementes de soja são utilizadas nas rações comerciais de gatos como fonte de proteína vegetal de elevada qualidade. As isoflavonas, genisteína e daidzeína, apresentam uma acção estrogénica fraca e têm sido apresentadas como factores de risco, tendo já sido demonstrado que são constituintes comuns nas rações comerciais dos gatos e que existem em quantidades que podem ter algum efeito biológico (Court & Freeman, 2002 e White et al, 2004).

O iodo é conhecido por modificar os efeitos da soja na glândula tiróide. A sua deficiência aumenta os efeitos bociogénicos da soja e o seu suplemento tem uma acção protectora. Nas rações comerciais, as concentrações de iodo são, na maior parte dos casos, elevadas, pelo que é improvável que os efeitos da soja sejam o resultado de uma deficiência em iodo, mas que estejam minimizados, devido às suas concentrações normalmente elevadas deste halogéneo (White et al, 2004).

Outra causa possível para o desenvolvimento de lesão adenomatosa é os produtos usados no revestimento das latas (Cunha et al, 2008). Na formação das latas, é utilizado 25 tipos

diferentes de fixadores, entre os quais as resinas epóxicas, os organossóis de cloreto de polivinil (PVC) e o poliéster. As resinas epóxicas são normalmente utilizadas nas latas que necessitam de abre-latas e os revestimentos em organossol são utilizados tipicamente nas latas de abertura fácil. Por exemplo, o diglicidil éter de bisfenol A (BADGE) é usado num passo intermediário da manufactura, ou seja, durante o tratamento a quente do revestimento em organossol. O diglicidil éter de bisfenol F (BFDGE) e o glicidil éter novolac são compostos usados durante a estabilização a quente. Embora não se saiba se o BADGE está presente nas rações húmidas, estudos comprovam a migração de compostos clorohidroxidos do BADGE e do BFDGE para as rações em lata com elevado teor em gordura (independentemente do tipo de tampa mas maior nas latas de abertura fácil). O BADGE tem propriedades citotóxicas e genotóxicas *in vitro* e é um constituinte do Bisfenol A (BPA), um plástico detectado em 15 rações húmidas para gatos. O BPA é classificado como um disruptor estrogénico fraco e tem a capacidade de reduzir a ligação de T_3 aos receptores da tiróide no fígado de ratos e, *in vitro*, inibe a transcrição do TSHR. A interferência com a ligação de T_3 pode levar ao aumento da secreção da TSH e um resultante aumento da produção de hormonas tiroideias, levando eventualmente à formação de bócio. Nos ratos, o BPA ingerido é eliminado primariamente por glucuronidação, sendo que a percentagem de BPA que é eliminado por esta via é maior nas fêmeas do que nos machos. Esta constatação permite-nos elaborar a hipótese de que se a metabolização do BPA for idêntica nos gatos, então, como a glucuronidação é um processo mais lento nesta espécie, as fêmeas que consomem ração húmida têm um maior risco de serem atingidas por esta afecção (Edinboro et al, 2004).

Anexo 5: Monitorização pós-operatória, com especial ênfase para a monitorização do cálcio, o hipotiroidismo e a recorrência do Hipertiroidismo.

Monotorização do cálcio e manejo médico

As concentrações séricas de cálcio devem ser medidas após 18 a 24 horas da intervenção cirúrgica e pelo menos uma vez por dia durante 4 a 7 dias. Esta monitorização só é essencial na tireoidectomia bilateral (Feldman & Nelson, 2004 e Cunha et al, 2008).

O Hipoparatiroidismo iatrogénico origina normalmente concentrações inferiores a 7mg/dl, enquanto que hipocalcemia moderada provocada pelo restauro do eutiroidismo apresenta valores entre 7 a 9 mg/dl. A observação cuidadosa dos sinais clínicos consistentes com hipocalcemia é obrigatória de forma a que seja instituída uma terapia adequada, se necessário, ou seja, se houver manifestações clínicas da hipocalcemia ou se as concentrações séricas descenderem os 7 mg/dl ou 6,5 mg/dl, dependendo dos autores (Padgett, 2002 e Cunha et al, 2008). A medição de cálcio deve ser realizada idealmente antes da instituição da terapia, que normalmente consiste na suplementação com cálcio e vitamina D (Feldman & Nelson, 2004). A presença de sinais clínicos moderados necessita de suplementação oral, enquanto que sinais severos obrigam a uma medicação endovenosa (Padgett, 2002).

Existem três tipos possíveis de Vitaminas D para esta situação, ou seja, a Vitamina D2, a *dihydrotachysterol* e a Vitamina D3 ou calcitriol. Destas, a Vitamina D2 é a mais barata e a vitamina D3 a mais dispendiosa, contudo, é também a mais vantajosa, em comparação com as outras duas (Feldman & Nelson, 2004).

O ergocalciferol, uma vitamina D2, está facilmente disponível e pode ser administrado numa dose de 10 000 UI *per os*, SID, para aumentar as concentrações séricas de cálcio. No entanto, são necessários 5 a 21 dias para que o seu efeito se observe. Como é lipossolúvel, pode haver acumulação originando posteriormente situações de hipercalcemia, com necessidade de diminuição das doses, para uma frequência tão espaçada como uma administração a cada 7 a 14 dias o que não o torna útil no pós-operatório (Feldman & Nelson, 2004).

O *dihydrotachysterol* tem uma acção mais rápida, mesmo quando comparado com a vitamina D3 e o aumento das concentrações de cálcio ocorre entre 1 a 7 dias (Feldman & Nelson, 2004). Tem uma duração mais curta e não se acumula na gordura, reduzindo assim o risco de hipercalcemia iatrogénica (Fossum, 2007). A dose utilizada é de 0,03 mg/kg TID por via oral, que necessita de dois a três dias para fazer efeito. Após o aumento das concentrações a dose deve ser diminuída para 0,02 mg/kg/dia durante os 4 dias seguintes, seguindo-se uma nova diminuição, de 0,005 mg/kg/dia durante 1 a 4 meses (Feldman & Nelson, 2004 e Fossum, 2007). O tratamento tem tido resultados mais consistentes com a utilização de soluções líquidas em vez de comprimidos (Feldman & Nelson, 2004).

A vitamina D3 é aquela que apresenta maiores vantagens: tem uma rápida ação, uma rápida dissipação do corpo se ocorre uma sobredosagem e é efectiva. A dose recomendada para gatos é de 2,5 a 10 ng/kg/dia. Como o fármaco existe em cápsulas de 0,25 a 0,5 µg, normalmente é prescrito um comprimido de 0,25 a cada 48 horas mas também está disponível na forma parenteral (Feldman & Nelson, 2004).

Como todas as formas de vitamina D podem originar problemas GI se administradas numa dose elevada, a sua administração deve ser repartida ao longo do dia (Chabanel, 1990).

A suplementação com cálcio pode ser obtida com preparações de carbonato ou lactato de cálcio. A dose é de 0,5 a 3 g de cálcio por dia, ou seja, 500 a 700 mg/kg de gluconato de cálcio TID ou 400 a 600 mg/kg/dia de lactato de cálcio dividido em duas a três tomas (Fossum, 2007 e Radlinsky, 2007).

Se o gato está com uma hipocalcemia muito severa e a medicação oral não é possível, gluconato de cálcio pode ser administrado lentamente por via EV, com monitorização do ECG para bradicardias ou arritmias, que se ocorrerem exigem a descontinuação da terapia (Feldman & Nelson, 2004 e Fossum, 2007). Assim, em casos de sinais agudos de hipocalcemia, inicia-se a administração de gluconato de cálcio EV a 10%, durante 10 a 20 minutos, numa dose de 0,5 a 1,5 mg/kg, seguindo-se uma infusão EV de gluconato de cálcio (10ml de solução de gluconato de cálcio a 10% em 250 ml de soro fisiológico a 2,5 ml/kg/h durante 8 a 12 horas) (Padgett, 2002 e Fossum, 2007). Este fármaco pode ser dado por via subcutânea, onde a dose, que é idêntica à dada por via endovenosa, é diluída num volume igual de soro, ou em diluições de 1:3 e 1:4 (para prevenir necrose e irritação no local de injeção) e administrada a cada 6 a 8 horas até que o animal esteja a comer e seja possível passar à medicação oral (cálcio e vitamina D) (Fossum, 2007). A diluição não deve ser feita com solução de bicarbonato de sódio, porque provocará precipitação (Cunha et al, 2008).

Por sua vez, o cloreto de cálcio, que nunca deve ser dado por via SC, uma vez que é irritante, também não é recomendado por via EV porque tem grande facilidade em provocar uma sobredosagem (Feldman & Nelson, 2004 e Fossum, 2007). Tanto a administração SC como a EV deve ser descontinuada se as concentrações de cálcio estão acima dos 8 mg/dl (Fossum, 2007).

A persistência do hipoparatiroidismo é variável, já que alguns animais necessitam de suplementação de cálcio durante apenas alguns dias enquanto que outros necessitam durante toda a sua vida. Quando há resolução da hipocalcemia, assume-se que a glândula paratiroideia recuperou das lesões sofridas ou que tecido paratiroideu acessório começou a compensar a perda ou as lesões permanentes das paratiroideias, podendo ainda existir uma regulação de cálcio sem a PTH (Feldman & Nelson, 2004).

Para estimular o crescimento e funcionamento do possível tecido paratiroideu atrofiado, as concentrações de cálcio devem ser mantidas no limite inferior do intervalo de referência (8,5 a 9,8 mg/dl), o que pode ser dificultado com a administração de vitamina D, já que ela pode

provocar supressão da secreção da PTH e hipercalcemia, pelo que ela deve ser retirada o mais rápido possível (Feldman & Nelson, 2004). A manutenção dos valores de cálcio no limite inferior evita a formação de concreções calcárias nos rins, já que sem a PTH o cálcio não é reabsorvido, e por isso é eliminado em grandes quantidades na urina, aumentando o risco de ocorrência de calcinose renal (Chabanel, 1990).

Hipotiroidismo

Alguns dos pacientes, que foram sujeitos a uma tireoidectomia subtotal ou unilateral, podem apresentar, temporariamente, diminuição das concentrações de T_4 mas a suplementação com a hormona não está indicada, porque vai atrasar a recuperação do tecido tiroideu atrofiado, que demora entre 1 a 3 meses para reassumir a sua actividade normal. Não está claro se existe recuperação da função de células deixadas *in situ* ou se existe o desenvolvimento da função no tecido acessório, que se pode encontrar no pescoço ou no mediastino anterior (Feldman & Nelson, 2004).

Na tireoidectomia total, as concentrações plasmáticas de T_4 caem entre as 24 e as 72 horas após a cirurgia, normalmente para níveis subnormais (Feldman & Nelson, 2004).

Apesar de ser infrequente, podem ser observados alguns sinais clínicos de hipotiroidismo, como letargia, obesidade e por vezes alterações dermatológicas, como seborreia seca, crescimento do pêlo diminuído após tricotomia e pêlo emaranhado, bem como alopecia ao nível do tronco (Feldman & Nelson, 2004 e Greco, 2006). O hipotiroidismo pode ainda provocar bradicardia, hipotermia e depressão (Greco, 2006). Assim, se a suplementação da hormona se revela necessária, devido ao agravamento dos sinais clínicos de hipotiroidismo ou por intolerância dos donos a esses mesmos sinais, a administração da hormona sintética (levotiroxina) é possível e efectiva, nas doses de 0,05 a 0,2 mg/dia PO. É importante ter em atenção que a suplementação com T_4 pode encobrir a existência de algum tecido atrofiado tiroideu. Assim, esta suplementação deve ser gradualmente retirada passados 1 a 3 meses, de forma a possibilitar o crescimento do tecido tiroideu atrofiado ou acessório (Feldman & Nelson, 2004).

Recorrência do hipertiroidismo

Como existe possibilidade de recorrência ou persistência da doença, as concentrações de TT_4 devem ser monitorizadas uma a duas vezes por ano. Nos animais que apresentam recorrência ou persistência, tratamento com fármacos antitiroideos ou iodoterapia é o mais recomendado (Feldman & Nelson, 2004).

A persistência do hipertiroidismo caracteriza-se pela permanência dos sinais clínicos e deve-se a tecido tiroideu anormal que não foi removido e que se localiza normalmente no mediastino, cranialmente ao coração. Nestes casos, a cintigrafia é essencial para a sua identificação, uma vez que a exploração cirúrgica do mediastino anterior não é

recomendada. Quando existe tecido ectópico no mediastino, a terapia mais indicada é a iodoterapia (Feldman & Nelson, 2004).

A recorrência da doença, ocorre com maior probabilidade passados mais de 6 meses da intervenção e deve-se normalmente à hipertrofia de tecido adenomatoso que foi deixado *in situ* durante a cirurgia (Thoinett, 1996). Se foi realizada uma tireoidectomia unilateral, o desenvolvimento de lesões na glândula contralateral não deve colocar riscos cirúrgicos adicionais, uma vez que há manutenção da paratiroideia. No entanto, nos casos de hipertiroidismo recorrente após tireoidectomia bilateral, a mortalidade e morbidade no pós-operatório aumentam significativamente e um tratamento alternativo é mais indicado (Mooney, 2005).

Anexo 6: Protocolo da terapia com iodo radioactivo: Radioisotopos, Doses, Via de administração e Monitorização.

A. Radioisótopo

A administração de iodo radioactivo, como o ^{131}I , é considerada a terapia mais segura, mais simples e mais efectiva no tratamento do Hipertiroidismo (Mooney, 2005). ^{131}I , tal como o *stable iodine*, é concentrado activamente pela tiróide e tem um tempo de semi-vida de 8,1 dias, emitindo partículas β e radiação γ (ver Cap. 4.5.3.2.) (Feldman & Nelson, 2004). São as partículas β as responsáveis por 80% das lesões, não provocando danos significativos no tecido paratiroideu adjacente, no tecido da tiróide atrófico nem em outras estruturas cervicais, uma vez que a sua acção destrutiva é apenas local, percorrendo uma distância máxima de 2mm, sendo a distância média cerca de 400 μm (Mooney, 2001 e Mooney, 2005). As partículas γ provocam pinocitose e necrose das células foliculares e posteriormente, fibrose vascular e estromal, com desaparecimento do colóide e têm ainda, num menor grau, efeitos a longo termo, uma vez que as células que não são destruídas desenvolvem outras anomalias, o que leva a uma diminuição do seu tempo de vida e a uma paragem na replicação (Chabanel, 1990 e Feldman & Nelson, 2004). Quando administrado, uma grande percentagem de iodo radioactivo é acumulado na tiróide (a maioria dos gatos hipertiroideos retira da circulação entre 20 a 60% da dose administrada) (Peterson, 2006b).

Este fármaco é, nos gatos hipertiroideos, concentrado primariamente nas células hiperplásicas ou neoplásicas, que são irradiadas e destruídas. O tecido normal tende a ser protegido dos efeitos do radioisótopo porque se encontra atrofiado, recebendo apenas uma dose pequena de radiação (Peterson, 2006b).

B. Dose

Desde a primeira utilização que existe controvérsia em relação à escolha do melhor método para calcular as doses óptimas para gatos individuais (Mooney, 2005). O resultado da iodoterapia depende da dose de energia que é absorvida pelo tecido tiroideu alterado, que depende da quantidade de iodo radioactivo absorvido pela glândula e da sua semi-vida no interior da mesma (Peremans et al, 2008). Por outro lado, para o cálculo devemos ter sempre presente o princípio ALARA (*as low as reasonably achievable*), ou seja, manter a exposição às radiações no mínimo que é razoavelmente conseguido, de forma a minimizar os riscos para a saúde pública (van Hoek et al, 2008c).

B.1. Dose determinada por tracer studies

Este é o método mais preciso em termos científicos (Thoinet, 1996). Para a determinação da dose necessária são realizados estudos onde há administração de uma dose pequena de

^{131}I (100 a 300 μCi^3), de forma a obter os parâmetros cinéticos necessários (Chabanel, 1990 e Mooney, 2005). Para tal, após a administração é realizada uma cintigrafia à tiróide a cada 12 horas durante 3 a 5 dias, o que permite o cálculo da percentagem de absorção de iodo pela glândula e a taxa de desaparecimento do radioisótopo pela tiróide (Chabanel, 1990 e Peterson, 2006b).

Para o cálculo da dose é necessário saber a capacidade de absorção de iodo pela tiróide, o seu tempo de semi-vida efectivo e a estimacão do peso da glândula. Como o objectivo do tratamento em gatos é a absorção de 150Gy (20 000 rad/grama) pela tiróide, é utilizada a seguinte fórmula:

$$\text{Dose de } ^{131}\text{I} (\mu\text{Ci}) = \frac{20\,000 \text{ rad/g} \times \text{Peso da tiroide (g)} \times T_{1/2} \text{ } ^{131}\text{I}}{(160 \text{ rad}/\mu\text{Ci})(\% \text{ peak RAIU})(100 \times T_{\text{eff}})}$$

onde $T_{1/2}$ é a semi-vida do ^{131}I , RAIU é a absorção do iodo radioactivo pela tiróide, T_{eff} é a semi-vida efectiva do iodo no gato e 160 rad/ μCi é o nível de radiação do ^{131}I (Feldman & Nelson, 2004).

Utilizando esta equação a dose de ^{131}I pode variar de 1mCi a 10mCi, ou seja, 37 a 370 mBq. Com este protocolo aproximadamente 80% dos gatos atingem o estado eutiroideu em três meses, normalmente numa semana e os gatos que permanecem hipertiroideos podem ser ainda sujeitos a uma segunda dose, ou então a outra alternativa de tratamento (Feldman & Nelson, 2004).

No entanto, este método tem algumas desvantagens: a exigência de equipamentos médicos de medicina nuclear muito sofisticados, é muito moroso, caro, necessita de várias manipulações do animal e por vezes de repetidas sedações e é de difícil realização, pelo que é raramente utilizado (Mooney, 2005). Para além disto, estudos sugerem que pode indicar doses erradas e foi ainda sugerido que este protocolo não origina resultados mais eficazes ou tão eficazes como quando é utilizada a dose padrão, podendo existir uma diferença significativa entre a dose calculada de isótopo e a dose que é absorvida pela tiróide (Feldman & Nelson, 2004 e Peterson, 2006b).

B.2. Dose determinada por concentração sérica de T_4 e severidade da doença

Neste método não há avaliação da cinética da glândula, o que o torna mais rápido, sem necessidade de sedação ou anestesia e com uma eficácia igualmente boa (Peterson, 2006b). Na realidade, um estudo indica que apenas 2% dos animais submetidos a este tipo de protocolo permaneceram hipertiroideos passados 6 meses do tratamento, necessitando por isso de uma segunda administração de iodo radioactivo. Esse mesmo estudo revela ainda que 2% dos animais desenvolveram sinais de hipotiroidismo e que uma mesma

³ 1 mCi: 100 μCi ; 1m Ci: 37mBq ; 1mBq: 1×10^6 Bq

percentagem (2%) teve recorrência da doença passados 1 a 6 anos após o tratamento (referido em Feldman & Nelson, 2004).

A dose de ^{131}I varia entre 2 mCi e 6mCi e é determinada pelas concentrações das hormonas tiroidianas circulantes, o tamanho da glândula e a severidade clínica da tireotoxicose (Tabela 15). A determinação da dose baseia-se num sistema de classificação, que tem em conta estes factores de risco e onde podemos ter uma dose baixa (entre os 2,5 e os 3,5 mCi), moderada (entre 3,5 e 4,5 mCi) e elevada (4,5 e 6,5 mCi) o que evita situações de supra ou sub tratamento desnecessárias (Gunn-Moore, 2005 e Mooney, 2005). Apresenta-se assim como um método extremamente simples, que não necessita equipamentos sofisticados e com sucesso em 90% dos casos, com desenvolvimento de hipotiroidismo em 10% deles (Mooney & Peterson, 2004; Gunn-Moore, 2005 e Mooney, 2005).

Tabela 15: Protocolo utilizado para determinação da dose de ^{131}I (adaptado de Connolly, 2005)

| Pontuações individuais | Sinais clínicos | Pontuações individuais | Concentração de T_4 (nmol/l) | Pontuação total | Dose (MBq) |
|------------------------|-----------------|------------------------|---------------------------------------|-----------------|------------|
| 1 | Suaves | 1 | <125 | <3 | 111 |
| 2 | Moderados | 2 | 125-250 | 4 | 148 |
| 3 | Severos | 3 | >250 | 5-6 | 185 |

Como a afecção benigna é mais comum, este método baseia-se no pressuposto de que o tumor é benigno ou que se trata de uma hiperplasia funcional. Quando a evolução não decorre como esperado, a possibilidade de malignidade coloca-se e adoptam-se doses mais elevadas, utilizando-se o método de dose fixa, referido em seguida (Feeney & Anderson, 2007).

B.3. Dose fixa

Este método passa pela utilização de uma dose fixa, relativamente alta, entre os 148 e os 250 MBq (ou entre os 4 e os 5 mCi segundo Peterson, 2006b) em todos os gatos, ignorando o tamanho da glândula ou a severidade da tireotoxicose (Mooney, 2005). Apesar de ser simples e bem sucedido, existe o risco de tratamento com dose insuficiente, nos gatos com doença muito grave, ou em excesso, nos gatos com doença média (Mooney, 2005 e Peterson, 2006b).

As doses fixas extremamente elevadas (mais de 1000 MBq) estão reservadas aos animais que, após a tiroidectomia, são diagnosticados com carcinoma da tiróide, exigindo doses 3 a 10 vezes mais elevadas do que as obrigatórias para o adenoma da tiróide, ou porque as células malignas fixam o ^{131}I de forma menos eficiente ou porque o tamanho do tumor é normalmente maior (Mooney, 2005; Broome, 2006 e Hibbert et al, 2008). Assim, há quase sempre destruição da totalidade do tecido tiroideu, tanto o normal como o alterado, com

aumento do risco de hipotiroidismo após a terapia. Além disso, o tempo de hospitalização é maior, porque é necessário um maior período de tempo para excretar o iodo radioactivo (Feldman & Nelson, 2004).

B. 4. Dose associada à administração de rhTSH (Hormona tiróide estimulante recombinante humana)

Nos humanos com bócio nodular, a administração de rhTSH tem sido adoptada porque permite o aumento da absorção do iodo radioactivo pela tiróide, originando uma diminuição das doses terapêuticas e, conseqüentemente, uma menor irradiação do tecido extratiroidial (van Hoek et al, 2008c).

Nos gatos, estudos demonstraram que as células foliculares de animais hipertiroideos exibem reposta funcional e crescimento à TSH, de forma dependente da concentração (*concentration-dependent manner*), o que quer dizer que células hiperactivas da tiróide necessitam de maiores concentrações de TSH, em relação às células normais. Assim, van Hoek et al (2008c) administraram rhTSH em gatos hipertiroideos, seguindo-se a administração de ^{123}I , para observação das regiões com um aumento da absorção. De facto, um aumento da absorção foi registado quando comparada com os animais sem administração de rhTSH, o que permitiu a diminuição da dose necessária em 33%. Esta redução, além de aumentar a segurança do tratamento quer para o animal quer para o ambiente e para as pessoas, também representa uma diminuição significativa nos custos. O tecido normal não sofreu alterações, o que sugere a não estimulação por parte da rhTSH, o que impede uma situação de hipotiroidismo.

Recentemente, um outro estudo registou um aumento das concentrações de TT_4 , com a administração de rhTSH, ou por aumento da libertação de hormona armazenada ou por aumento na produção de hormonas tiroideias (van Hoek et al, 2009a). Esta elevação foi observada entre as 0 e as 6 horas, que contraria o estudo anterior, onde não houve alterações significativas na TT_4 após as 6 e as 24 horas da administração de rhTSH, mesmo com uma dose superior (8 μg de rhTSH por kg de p.v. contra 5 μg de rhTSH por kg de p.v. neste estudo mais recente) (van Hoek et al, 2008c e van Hoek et al, 2009a).

C. Via de administração

A ^{131}I era tradicionalmente administrada por via endovenosa, mas já foram utilizadas outras vias, como a via oral e a subcutânea. A administração oral necessita de doses mais elevadas, está associada a risco de derrame da radiação e de vômito e quando utilizada, a forma preferível são as cápsulas de gelatina (Feldman & Nelson, 2004 e Mooney, 2005). A administração subcutânea é efectiva, sem associação a sinais gastrointestinais secundários, simples de administrar, mais segura para o pessoal e menos stressante para os animais, pelo que é actualmente a via preferida (Mooney & Peterson, 2004). Ela faz-se normalmente

na região escapular e, se necessário, pode ser realizada ligeira sedação, evitando-se assim a anestesia (Chabanel, 1990 e Peterson, 2006b).

D. Complicações

Há poucas complicações com a iodoterapia. Uma pequena percentagem dos gatos (menos de 5%) permanece hipertiroides, embora o eutiroidismo seja eventualmente atingido em alguns desses animais dentro de 6 meses, sem mais nenhum tratamento. Por outro lado, uma segunda injeção pode ser programada, principalmente nos animais mais afectados (com maior aumento da tiróide e maiores concentrações de TT_4) (Mooney & Peterson, 2004). Apesar de raro, tanto o hipotiroidismo como o hipertiroidismo recorrente podem aparecer (Mooney, 2005).

O hipotiroidismo permanente é raro e Nykamp, Dykes, Zarfoss & Scarlett (2005) concluíram que animais que apresentavam, na cintigrafia, um envolvimento bilateral, tinham uma maior propabilidade de desenvolverem hipotiroidismo, quando comparados com os que tinham afecção unilateral, independentemente da dose de fármaco administrada. A ocorrência de hipotiroidismo em afecções unilaterais, que não seria normal se apenas as células anormais captam o ^{131}I , pode ocorrer pelo facto de, com a diminuição das concentrações de T_4 e activação das células normais pela TSH, estas podem absorver iodo radioactivo residual, sendo assim destruídas (Nykamp et al, 2005). Um hipotiroidismo unilateral temporário pode também estar presente enquanto o lobo atrofiado não retoma a sua actividade normal (Milner, 2006).

Após o tratamento com iodo radioactivo é comum a queda dos valores de T_4 por algumas semanas, sem sinais clínicos de hipotiroidismo nem necessidade de tratamento. Apesar de raro, uma pequena percentagem de animais (menos de 5%) pode desenvolver hipotiroidismo permanente com sinais clínicos passados 2 a 4 meses após o tratamento, o que exige a suplementação com a hormona e tratamento para toda a vida (geralmente 0,1 mg Levotiroxina por dia) (Peterson, 2006b).

A possibilidade de recidivas já foi demonstrada e, apesar de muito incomuns (menos de 5% dos casos), ocorrem passados 3 ou mais anos o que pode indicar desenvolvimento de novo tecido hiperplásico ou neoplásico a partir do tecido normal, e leva à necessidade de monitorização contínua da função da tiróide mesmo após o restauro do eutiroidismo (Peterson, 2006b).

Para evitar complicações a pesquisa de outras doenças deve ser realizada sobretudo porque são animais com idade média a avançada e porque é necessário um período de isolamento importante, pelo que devem estar relativamente estáveis quando sujeitos à iodoterapia (Peterson, 2006b).

As reacções adversas são extremamente raras, podendo existir disfagia ou disfonia transiente e febre durante os primeiros dias após o tratamento, provavelmente como

resultado da tiroidite que a radiação origina e normalmente, têm resolução espontânea (Peterson, 2006b). Pancitopenia também já foi observada, que pode ser devida à supressão temporária da medula óssea, provocada pela administração de iodo radioactivo em doses elevadas, como acontece na terapia para o carcinoma da tiróide (Hibbert et al, 2009). Na iodoterapia, ao contrário da radioterapia (normalmente radiação com cobalto), não existe queda de pêlo nem aumento da pigmentação cutânea. Tal como para os outros tratamentos, o desenvolvimento de IR é uma das mais sérias complicações do tratamento (Peterson, 2006b).

E. Monitorização

A medição das concentrações de T_4 é realizada ao fim de quatro dias da injeção, já que existe uma diminuição rápida da actividade tiroideia após a administração de ^{131}I . Uma segunda medição deve ser feita no final da hospitalização e após isso, a primeira monitorização é realizada passado cerca de 1 mês (Chabanel, 1990).

Inicialmente, os gatos tratados devem ser monitorizados a cada 2 a 3 meses depois da administração de iodo radioactivo. Tal como para as terapias anteriores, em cada consulta deve ser realizado um exame completo ao animal, com obtenção da sua história pregressa e a medição dos valores de TT_4 . Os gatos que mantêm concentrações de T_4 elevadas após 3 a 6 meses da terapia são candidatos para uma segunda administração. Existem vários factores que podem estar envolvidos no insucesso da iodoterapia, como os erros na dosagem, as variações individuais do estado da doença, o tamanho e a actividade da glândula, a etiologia da doença (hiperplasia, adenomas ou carcinoma) e as taxas de excreção (Feldman & Nelson, 2004).

Peterson et al (2001) indicam a medição da LT_4 , como meio de monitorização das concentrações de T_4 após a iodoterapia, uma vez que tem uma sensibilidade muito superior à obtida com a medição da TT_4 ou da TT_3 . A medição de LT_4 , juntamente com a da TT_4 , pode ser útil na previsão do êxito do tratamento, especialmente nos animais que apresentam TT_4 a meio ou no limite superior do intervalo de referência.

As hormonas da tiróide estão normais em duas semanas após a terapia em cerca de 85% dos gatos e em 3 meses em 95% dos casos (Peterson, 2006b).

Anexo 7: Desvantagens e Vantagens da Iodoterapia.

A. Desvantagens

As principais desvantagens na utilização de iodo radioactivo são a necessidade de uma licença especial e de um espaço de isolamento para o gato durante períodos variáveis que podem ir de alguns dias a algumas semanas (4 a 8) após o tratamento e que dependem da dose utilizada e das regulações locais para a radiação. Para além disso, necessitam de equipamento especializado (câmara de cintigrafia e tratamento informático dos dados) o que o torna menos disponível e mais caro, quando comparado com os outros tratamentos (Chabanel, 1990; Mooney, 2005 e Peterson, 2006b). Devido à popularidade do tratamento podem existir listas de espera e, por vezes, é necessário tratamento sintomático durante esse período (ver Cap. 6.1.). Em Portugal, não existe nenhum Hospital Veterinário autorizado a administrar terapia radioactiva (Lobo et al, 2004).

O iodo radioactivo é um material perigoso e, como tal, os animais sujeitos à sua administração são uma fonte potencial de radiação perigosa para outras pessoas e animais. Este facto explica a importância de avaliar o estado do animal, de forma a detectar doenças concomitantes antes da instituição da terapêutica, uma vez que elas podem condicionar a viabilidade do tratamento, já que existem hospitais que não realizam iodoterapia em animais que estejam doentes o suficiente para necessitarem de maneio mais do que duas vezes por dia (por exemplo, com fluidoterapia, antibióticos ou administração de outros medicamentos), devido ao custo e à segurança do pessoal e pode haver ainda recusa de processamento de análises, por parte dos laboratórios clínicos, que tenham sido obtidas durante o período de quarentena (Peterson, 2006b e Feeney & Anderson, 2007).

Existem regulações impostas com o objectivo de diminuir a exposição ao material radioactivo. Assim, o contacto com o animal deve estar minimizado, pelo que ele é mantido numa caixa individual, até que atinja uma radioactividade superficial inferior a 45 mR/h, segundo Feldman & Nelson (2004), ou 2mR/h, segundo Feeney & Anderson (2007), pelo que os valores variam, dependendo da legislação vigente em cada local e do protocolo escolhido. Todo o material radioactivo, como a caixa onde o animal foi colocado, as suas fezes, a urina, a caixa de areia e outros dejectos são mantidos em isolamento até que os valores de radiação sejam idênticos aos valores do ambiente, para depois serem desperdiçados como lixo radioactivo (Feeney & Anderson, 2007). O pessoal é instruído para utilização de vestuário adequado e protector, como batas, luvas descartáveis e para o uso de dosímetros, que são rigorosamente monitorizados e que também são colocados no gato, ao nível da cauda, de forma a permitir a leitura da radioactividade superficial (Feldman & Nelson, 2004 e Feeney & Anderson, 2007). Existem dois tipos de dosímetros que podem ser utilizados, o dosímetro de Geiger-Mueller (GM) e o dosímetro de *tissue-equivalent* (TE) e embora o dosímetro TE apresente resultados mais válidos, é o dosímetro GM o

normalmente utilizado, uma vez que é mais barato do que o primeiro e igualmente seguro para utilização na clínica (Chalmers et al, 2007).

A hospitalização dos animais dura normalmente entre 7 a 10 dias e os gatos parecem tolerar bem estes períodos com melhorias, como ganho de peso ou melhoria do pêlo, quando termina a hospitalização (Feeney & Anderson, 2007). Os animais só podem regressar a casa quando a urina e as fezes são consideradas seguras (Feldman & Nelson, 2004). No entanto, um estudo concluiu que a contaminação da urina não era negligenciável mesmo após duas semanas do tratamento com uma dose de 5 mCi, o que enfatiza os cuidados a ter nas primeiras semanas após a hospitalização. A medição dos valores de radioactividade na superfície do animal pode ser utilizada na previsão dos valores da urina, indicando assim o término da hospitalização (Feeney, Jessen, Weichselbaum, Cronk & Anderson, 2003). A dose de ^{131}I administrada vai interferir com a duração do isolamento, numa relação directa, onde quando a dose aumenta, o período de isolamento também se estende (Weichselbaum, Feeney & Jessen, 2003).

Após o regresso a casa, os donos tem de ter alguns cuidados durante as primeiras semanas após a terapia. O gato deve utilizar um colar com indicação que esteve recentemente sujeito a substâncias radioactivas e não deve ser manipulado, o que quer dizer que, nas primeiras duas a três semanas, pessoas com mais de 45 anos devem manter uma distância de um metro, exceptuando os pequenos períodos de tempo necessários para prestar os cuidados essenciais ao animal, que não devem exceder os 10 a 30 minutos por dia (Feldman & Nelson, 2004 e Peterson, 2006b). As pessoas com menos de 45 anos devem manter-se a cerca de dois metros de distância e crianças abaixo dos 18 anos de idade, bem como mulheres grávidas não devem contactar com estes gatos (Feldman & Nelson, 2004). O gato deve estar confinado à casa durante as duas primeiras semanas e se sair, deve ser passeado com trela. Como a radiação é excretada pela urina, os donos podem forrar a caixa de areia com plástico e devem lavar as mãos sempre que realizam algum tipo de manipulação do gato, da sua comida ou da sua caixa (Feldman & Nelson, 2004 e Peterson, 2006b).

Todos os agentes que tiverem iodo na sua constituição vão interferir na cintigrafia e na iodoterapia (Trepanier, 2006). Por isso, nos humanos há retirada de qualquer agente que contenha iodo duas semanas antes do tratamento com iodo radioactivo (Trepanier, 2007). Assim, o efeito de um maneio médico antes da iodoterapia é controverso. A administração de *stable iodine* e de agentes colecistográficos iodados estão contra-indicados e o maneio com antitiroideos não é consensual (Peremans, 2008).

É importante remarcar que, para além dos agentes utilizados no maneio médico, existem outros fármacos, como os contrastes utilizados, por exemplo na determinação da TFG, que podem interferir na absorção de ^{131}I pela tiróide. De facto, estudos indicam que a administração de iohexol, que tem iodo na sua constituição, provoca uma diminuição da

absorção de iodo, embora não tenha sido significativamente importante, talvez devido ao facto de terem sido utilizadas doses relativamente baixas. Estas doses também podem ser responsáveis pelo facto do iohexol não ter exercido efeitos sobre a semi-vida do iodo dentro da tiróide (Peremans et al, 2008).

Maneio com metimazol ou carbimazol foi sugerido, mas o seu uso não é consensual. Apesar do metimazol não impedir a absorção de iodo pela tiróide, a sua administração corrente apresenta efeitos adversos, já que, ao inibir a organificação do iodo, vai diminuir o tempo de contacto do iodo radioactivo com a tiróide, o que, diminui o seu tempo de semi-vida e a sua eficácia (Trepanier, 2007). É por isto que há retirada do medicamento 2 semanas antes da iodoterapia, que é o tempo necessário para o desaparecimento do aumento da absorção de isótopos pela glândula, que é provocado pela descontinuação do metimazol, e que, se por um lado pode aumentar o risco de hipotiroidismo após a iodoterapia, uma vez que há absorção pelas células normais, por outro pode ser benéfico no tratamento do hipertiroidismo (Mooney, 2005 e Behrend, 2006). No entanto, existem estudos que não concordam com esta retirada, porque pode provocar uma descompensação da estabilidade que o animal atingiu à custa da terapia e não encontram alterações significativas na resposta à iodoterapia com ou sem maneio médico (Chun et al, 2002). Este estudo também indica que a interrupção da utilização de metimazol por períodos inferiores ou superiores a 5 dias antes da iodoterapia não tem efeitos na eficácia do tratamento. Assim, a descontinuação de 1 a 2 semanas com base na eficácia da iodoterapia pode não ser necessária, sendo necessários mais estudos para avaliar a situação (Trepanier, 2007).

A longo termo, os riscos associados com a administração de iodoterapia parecem ser mínimos nos gatos. Para além da glândula, todo o corpo recebe, num menor nível, radiação, o que levanta alguma atenção para efeitos a longo termo relacionados com carcinogénese, danos genéticos e problemas fetais embora estudos em humanos falhem na demonstração de um maior risco para a ocorrência de cancro ou para a existência de anomalias genéticas na descendência, em pacientes sujeitos a iodoterapia (Peterson, 2006b).

B. Vantagens

A iodoterapia é considerada como um tratamento altamente efectivo no Hipertiroidismo Felino e quando associado com afecção benigna da tiróide, apresenta taxas de sucesso superiores a 94%. No caso de carcinoma, ela pode ser associada a tiroidectomia completa, que permite aumentar o sucesso do tratamento (Hibbert et al, 2009). Hibbert et al (2009) estudaram a resposta a uma única administração de iodo radioactivo no tratamento de carcinomas da tiróide onde, três quartos dos casos (6/8) foram tratados com sucesso e a terapia foi bem tolerada, sem desenvolvimento de hipotiroidismo clínico nem de reacções adversas (como inflamação local ou sialite).

Ela é a terapia que apresenta maiores vantagens, providenciando um tratamento simples, efectivo e seguro para gatos com Hipertiroidismo (Peterson, 2006b). A administração do fármaco (^{131}I) não é stressante para os animais mais velhos e não requer normalmente sedação, anestesia, medicação oral ou cirurgia. Com as medidas de protecção, a exposição humana à radiação é evitada e é um tratamento muito eficaz, com reacções adversas numa percentagem pequena dos animais. Para além disto, a determinação da dose não obriga a acesso a tecnologias computadorizadas, sendo a resposta ao tratamento rápida (Feldman & Nelson, 2004).

Assim, ela é a técnica com o maior potencial de cura com um único tratamento e não está dependente da localização do tecido tiroideu hiperfuncional, como acontece na tiroidectomia (Harvey et al, 2009).

Anexo 8 : Caso clínico 1: Tequila. Exames Complementares de Diagnóstico.

Tequila, Gato macho, castrado, Europeu Comum, nascido no dia 01/02/1985.

Tabela 16: Hemograma

| | Resultado | Unidades | Valores de referência |
|--|--------------------------|---------------------|-----------------------|
| Data da análise | 22/10/2007 | | |
| Eritrócitos | 7,1 | 10 ¹² /l | 5-10 |
| Hemoglobina | 11 | g/dl | 8-15 |
| Hematócrito | 0,34 | l/l | 0,24-0,45 |
| VCM | 48 | fl | 39-55 |
| CHCM | 32 | g/dl | 31-34 |
| CHM | 15 | pg | 13-17 |
| Leucócitos | 5,5 | 10 ⁹ /l | 6-16 |
| Neutrófilos | 61 | % | 35-77 |
| Eosinófilos | 15 | % | 2-10 |
| Basófilos | 0 | % | 0-1 |
| Linfócitos | 22 | % | 20-55 |
| Monócitos | 2 | % | 1-4 |
| Plaquetas | 94 | 10 ⁹ /l | 300-700 |
| Reticulócitos | 35500 (0,5) | /microL (%) | < 50000 (0-1,5) |
| Observações | no Agregação plaquetária | | |
| esfregaço sanguíneo | | | |
| Legenda: VGM - Volume Corpuscular Médio; CHCM - Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; CHM - Hemoglobina Corpuscular Média | | | |

Tabela 17: Doseamento de T_4

| | Resultados | Unidade | Valores de referência |
|--|--------------------------|---------|-----------------------|
| Data da análise | 03.12.2007 20.12.2007 | | |
| TT_4 | 48,9 | nmol/l | 10-50 |
| LT_4 | 56,8 | pmol/l | 9-30 |
| Legenda: T_4 - Tiroxina; TT_4 - Concentração sérica total de T_4 ; LT_4 - Concentraçõesérica de T_4 livre | | | |

Tabela 18: Bioquímicas sanguíneas

| | Resultado | | | Unidades | Valores de referência |
|---|-------------|-------------|-------------|----------|-----------------------|
| Data da análise | 22/10/2007 | 11/12/2007 | 16/01/2008 | | |
| Proteínas Totais | 76 | | | g/l | 57-94 |
| ALT | 152 | 89 | | UI/l | 20-85 |
| FAS | | 86 | | UI/l | 0-62 |
| Amilase | 1017 | | | UI/l | 500-1500 |
| Lipase | 103 | | | UI/l | 10-195 |
| Ureia | 0,99 | 0,96 | | g/l | 0,3-0,65 |
| Creatinina | 19 | 20 | | mg/l | 8-18 |
| Cálcio | | | 1,35 | mmol/l | 2,2-2,5 |
| Fósforo | | | 45 | mg/l | 18-70 |
| Ionograma | | | | | |
| Sódio | | | 155 | mmol/l | 146-158 |
| Potássio | | | 3,0 | mmol/l | 3,5-4,2 |
| Legenda: ALT - Alaninaaminotransferase; FAS - Fosfatase Alcalina a 25°C. | | | | | |

Tabela 19: Medição da pressão arterial com método ultrassônico Doppler.

| | Resultado | | Unidades | Valores de referência |
|------------------|------------|------------|----------|-----------------------|
| Data da medição | 03/12/2007 | 16/01/2008 | | |
| Pressão arterial | 175 | 200 | mmHg | 170-180 |

Anexo 9 : Caso clínico 2: Mozart. Exames Complementares de Diagnóstico.

Mozart, Gato macho, Europeu Comum, nascido no dia 21/08/1993.

Tabela 20: Hemograma

| | Resultado | Unidades | Valores de referência |
|---|-------------|-------------|-----------------------|
| Data da análise | 09/01/2008 | | |
| Eritrócitos | 8,9 | $10^{12}/l$ | 5-10 |
| Hemoglobina | 14,5 | g/dl | 8-15 |
| Hematócrito | 0,4 | l/l | 0,24-0,45 |
| VCM | 46 | fl | 39-55 |
| CHCM | 35 | g/dl | 31-34 |
| CHM | 16 | pg | 13-17 |
| Leucócitos | 9,6 | $10^9/l$ | 6-16 |
| Neutrófilos | 79 | % | 35-77 |
| Eosinófilos | 12 | % | 2-10 |
| Basófilos | 0 | % | 0-1 |
| Linfócitos | 7 | % | 20-55 |
| Monócitos | 2 | % | 1-4 |
| Plaquetas | 369 | $10^9/l$ | 300-700 |
| Reticulócitos | 17800 (0,2) | /microL (%) | < 50000 (0-1,5) |
| Legenda: VGM - Volume Corpuscular Médio; CHCM - Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; CHM - Hemoglobina Corpuscular Média | | | |

Tabela 21: Doseamento de T_4

| | Resultados | | | Unidade | Valores de referência |
|---|-----------------|--------------|-------------|---------|-----------------------|
| Data da análise | 10.12.2007 | 19.12.2007 | 09.01.2008 | | |
| TT_4 | >90,1 | 123,6 | 81,1 | nmol/l | 10-50 |
| Legenda: T_4 - Tiroxina; TT_4 - Concentração sérica total de T_4 ; | | | | | |

Tabela 22: Bioquímicas sanguíneas

| | Resultado | | | Unidades | Valores de referência |
|---|------------|------------|------------|----------|-----------------------|
| Data da análise | 10/12/2007 | 19/12/2007 | 16/01/2008 | | |
| Proteínas Totais | 65 | | | g/l | 57-94 |
| ALT | 236 | | | UI/l | 20-85 |
| FAS | 693 | | | UI/l | 0-62 |
| Ureia | 0,43 | 0,57 | 0,43 | g/l | 0,3-0,65 |
| Creatinina | 10 | 11 | 12 | mg/l | 8-18 |
| Glicemia | 139 | | | mg/l | 70-150 |
| Ionograma | | | | | |
| Cloro | 115 | | | mmol/l | 111-125 |
| Sódio | 166 | | | mmol/l | 146-158 |
| Potássio | 3,7 | | | mmol/l | 3,5-4,2 |
| Legenda: ALT - Alaninaaminotransferase; FAS - Fosfatase Alcalina a 25°C. | | | | | |

Tabela 23: Medição da pressão arterial com método ultrassônico Doppler.

| | Resultado | | | Unidades | Valores de referência |
|------------------|----------------|------------|------------|----------|-----------------------|
| Data da medição | 10/12/2007 | 19/12/2007 | 09/01/2008 | | |
| Pressão arterial | >200 | 200 | 130 | mmHg | 170-180 |

Anexo 10 : Caso clínico 4: Pepe. Exames Complementares de Diagnóstico.

Pepe, Gato macho castrado, Europeu Comum, nascido no dia 01/08/1995.

Tabela 24: Hemograma

| | Resultado | | Unidades | Valores de referência |
|---|-------------|-------------|----------|-----------------------|
| Data da análise | 10/12/2007 | 03.06.2009 | | |
| Hemoglobina | 11,1 | 13,1 | g/dl | 8-14,4 |
| Hematócrito | 33,1 | 46,2 | % | 27-48 |
| VCM | | 50,2 | fl | 42-53 |
| CHCM | | 28,4 | g/dl | 28-35 |
| CHM | | 14,2 | Pg | 19-25 |
| Leucócitos | 21,9 | 10,8 | $10^9/l$ | 5,1-18,7 |
| Neutrófilos | 7,1 | 9,1 | $10^9/l$ | 2,5-12,5 |
| Eosinófilos | | 0,27 | % | 1,8-10,9 |
| Basófilos | | 0 | % | 0-2 |
| Linfócitos | 14,8 | 1,14 | $10^9/l$ | 1,5-7,8 |
| Monócitos | | 0,29 | % | 1-5 |
| Plaquetas | 335 | 131 | $10^9/l$ | 170-530 |
| Legenda: VGM - Volume Corpuscular Médio; CHCM - Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; CHM - Hemoglobina Corpuscular Média | | | | |

Tabela 25: Doseamento de T_4

| | Resultados | | Unidade | Valores de referência |
|---|--------------|--------------|---------|-----------------------|
| Data da análise | 10.12.2007 | 25.02.2009 | | |
| TT_4 | 308,9 | 141,6 | nmol/l | 10-50 |
| Legenda: T_4 - Tiroxina; TT_4 - Concentração sérica total de T_4 ; | | | | |

Tabela 26: Bioquímicas sanguíneas

| | Resultado | | | Unidades | Valores de referência |
|------------------------|------------------|------------|------------|-----------------|------------------------------|
| Data da análise | 10/12/2007 | 20/02/2009 | 03/06/2009 | | |
| Proteínas Totais | 7,2 | | | g/dl | 5,7-8,9 |
| FAS | 135 | | 70 | UI/l | 14-111 |
| Albumina | 3,3 | | 2,7 | g/dl | 2,6-4 |
| Globulina | 4 | | | g/dl | 2,8-5,1 |
| Ureia | 31 | 115 | 41 | mg/dl | 14-36 |
| Creatinina | 1,5 | 0,9 | 0,9 | mg/dl | 0,8-2,4 |
| Glicemia | 93 | 95 | 158 | mg/dl | 76-145 |
| Cálcio | 8,3 | | | mg/dl | 7,8-11,3 |
| Colesterol | 117 | | | mg/dl | 65-146 |

Legenda: ALT - Alaninaaminotransferase; FAS - Fosfatase Alcalina a 25°C.